UNIVERSITÉ PARIS IV

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

Année 1973

THÈSE

156

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre, Georges LANDRIEU

né le 19 décembre 1942 à Paris

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le avril 1973

DIAGNOSTIC DES FORMES HÉPATIQUES DE LA MALADIE DE WILSON CHEZ L'ENFANT

Président du Jury de Thèse : M. D. ALAGILLE

UNIVERSITÉ PARIS IV

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

ANNÉE 1973

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre, Georges LANDRIEU

né le 19 décembre 1942 à Paris

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le avril 1973

DIAGNOSTIC DES FORMES HÉPATIQUES DE LA MALADIE DE WILSON CHEZ L'ENFANT

Président du Jury de Thèse : M. D. ALAGILLE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

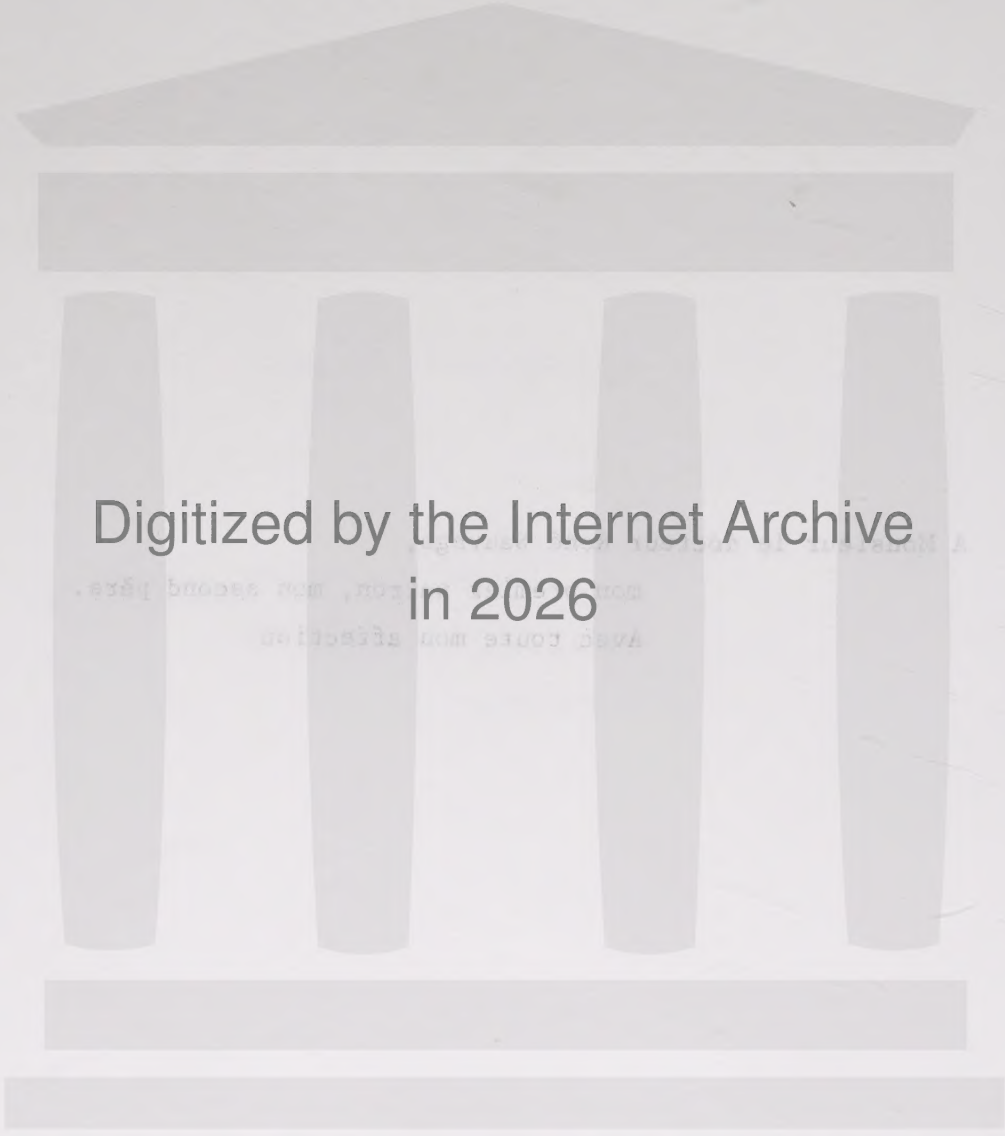
A la mémoire de mon père.

A ma mère.

A Monsieur le docteur René Sauvage,

mon premier patron, mon second père.

Avec toute mon affection.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542715_0029

A Monsieur le professeur Daniel Alagille,

qui a inspiré ce travail, et qui sait si bien communiquer son enthousiasme.

Avec toute mon amitié et ma profonde reconnaissance.

A monsieur le professeur agrégé Michel Odièvre,
qui a guidé cette thèse avec la précision
et la gentillesse d'un vrai maître.

A Monsieur le docteur Jacques Vedrenne,
qui m'a beaucoup aidé.

A la mémoire de François Piquerez.

INTRODUCTION

Depuis la publication classique de Wilson qui, en 1912, décrivit la "dégénérescence lenticulaire progressive, maladie nerveuse familiale associée à une cirrhose du foie", l'image "neurologique" de cette affection a progressivement cessé de prévaloir, dans l'esprit du clinicien, au profit de son image "hépatique". Les raisons en sont autant cliniques que physiopathologiques. En effet, les publications de formes "splanchniques pures" de la maladie se sont multipliées depuis André (1946), et surtout Chalmers (1957), qui montra clairement qu'un certain nombre de cirrhoses apparemment idiopathiques de l'enfant ou de l'adulte jeune pouvaient être rapportées à la maladie de Wilson.

De plus, et quoi qu'il soit encore obscur, le mécanisme même de l'affection privilégie en quelque sorte l'atteinte hépatique : très schématiquement, le cuivre absorbé en quantités semble-t-il excessives, n'est plus lié à une céruloplasmine dont la synthèse hépatique, génétiquement déterminée, est ici défectueuse ; son excrétion biliaire est en outre fortement diminuée. Ce cuivre se fixe et s'accumule dans les lysozomes du foie, dont la situation physiologique entre le système porte et le reste de l'économie, un peu comparable à celle d'un filtre, favorise la constitution de cette thésaurismose cirrhogène.

Ainsi, tout malade atteint de dégénérescence hépato-lenticulaire a une atteinte hépatique obligatoire, même si elle est restée cliniquement latente derrière une sémiologie neurologique déclarée. De même, la maladie peut se manifester uniquement par la souffrance hépatique, à l'exclusion de toute symptomatologie neurologique, oculo-pigmentaire ou autre.

Ces données étant connues depuis une vingtaine d'années, différentes raisons nous ont incité à relater dans quelques conditions le pédiatre rencontre les formes hépatiques de la dégénérescence hépato-lenticulaire.

... / ...

- La première est un fait d'expérience : le diagnostic de l'hépatopathie wilsonienne est souvent méconnu ou porté à une date où l'évolution vers une issue fatale est déjà irrémédiablement tracée ;

- la seconde fait pendant à la première : ce diagnostic est non seulement relativement facile, à condition d'y penser, mais il peut surtout être suggéré par certains éléments cliniques et paracliniques simples ;

- enfin, l'accessibilité thérapeutique d'une maladie léthale -surtout génétique- est suffisamment rare pour qu'elle mérite un certain effort d'information. Dans un certain nombre d'observations où l'issue a été fatale, il est sûr qu'un diagnostic précoce aurait pu permettre, à quelques années ou à quelques mois près, une évolution toute différente. Parallèlement, la détection des homozygotes inapparents dans la fratrie d'un malade semble autoriser, actuellement, les meilleurs espoirs thérapeutiques.

Plusieurs de nos observations illustrent les difficultés diagnostiques : cette thèse n'est qu'une tentative pour permettre au lecteur de les éviter dans sa propre expérience.

P A T I E N T S - M E T H O D E S

Tous les malades, sauf un, ont été hospitalisés dans le service du professeur Daniel Alagille, à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre. L'exception est l'observation n° 8, soeur d'une de nos malades, qui a été hospitalisée à l'hôpital Beaujon, dans le service du professeur Fauvert (¥).

La céruloplasmine a été dosée soit par la méthode de Laurell (méthode optique semi-quantitative), soit par la méthode de Mancini (immunodiffusion) qui, chez des enfants de l'âge de nos malades, donnent toutes deux des taux normaux supérieurs à 250 mg/litre.

Le cuivre sanguin a été dosé soit par la méthode utilisant le réactif Cu-test des laboratoires Biolyon, soit par la méthode photométrique d'absorption atomique. Les résultats normaux sont pour les deux méthodes sensiblement identiques : cuivre sanguin : 90 à 120 γ/100 ml.

Le cuivre urinaire a été dosé soit par la méthode de Fleury et Courtois (14), soit par la méthode utilisant la photométrie d'absorption atomique. Valeur normale du cuivre urinaire : < 150 γ/24 heures.

Le cuivre hépatique a été dosé par la méthode photométrique d'absorption atomique : taux normal du cuivre hépatique : < 20 γ/g de tissu frais.

(¥) Nous remercions vivement le professeur Fauvert et les docteurs Rueff et Sicot, qui nous ont permis d'utiliser cette observation.

O B S E R V A T I O N S

Observation n° 1 : Béatrice P...

née le 16 novembre 1959.

Cette petite fille, née de parents non consanguins, est bien portante jusqu'à l'été 1969 où s'installent progressivement :

- une asthénie ;
- une augmentation du volume de l'abdomen ;
- un subictère.

Hospitalisée une première fois en octobre 1969 à l'hôpital des Enfants-Malades. L'examen retrouve :

- une ascite, avec circulation veineuse collatérale ;
- un foie dur, débordant de 13 cm sur la ligné médio-claviculaire ;
- une grosse rate, ferme.

Les examens complémentaires montrent à ce moment :

- bilirubine totale : 6 mg/l
- cholestérol total : 1,10 g/l
- Transaminases glutamo-pyruviques : 26 unités
- Protides totaux : 75 g/litre :
  . albumine : 21 g/l
  . α_2 globuline : 2,6 g/l
  $\beta + \gamma$ globuline : 49 g/l.
- Hanger : +++ et Thymol à 58 unités (normale < 10).
- Cholestérol estérifié : 0,73 g/l
- Facteurs de la coagulation :
  . Quick : 40 %
  . Facteur V : 15 %
  . Facteur VII : 11 %
  . Facteur I : 1,15 g/l.

... / ...

L'hémogramme montre des signes d'hypersplénisme :

3 200 000 globules rouges/mm^3

4 400 globules blancs/mm^3

86 000 plaquettes/mm^3.

Le transit oesogastrique est normal, ne montre pas de varices oesophagiennes.

L'urographie intra-veineuse est normale.

Une recherche d'antigène Australie s'étant avérée positive en électro-immunodiffusion, on porte le diagnostic de cirrhose post-hépatitique, et on entreprend un traitement de prednisone à la dose de 1,5 mg/kg/jour, avec un bon et rapide résultat clinique, mais sans modification significative des tests hépatiques.

C'est trois ans après le début apparent de la maladie, que l'enfant est hospitalisée dans le service de Bicêtre (9 octobre 1972), alors qu'avec une corticothérapie à doses très faibles, la situation clinique et biologique ne s'est pas aggravée.

Cette jeune fille de 13 ans, alors pubère et mesurant 174 cm pour 60,7 kg, ne présente ni ictère, ni gros foie, ni ascite. Par contre, il existe une splénomégalie franche. L'examen neurologique est normal et le niveau scolaire est bon.

Biologiquement, la situation est sensiblement équivalente à ce qu'elle était 3 ans auparavant (tableau IX), avec une hyper-γ-globulinémie à 22 g/l, une neutropénie et une thrombopénie modérées. En revanche, les tests de l'hémostase sont plus satisfaisants, avec un temps de Quick à 67 % (tableau X).

- La splénoportographie montre une pression portale à 17 cm d'eau avant injection, et une dérivation splénorénale spontanée à gros débit ; il n'y a pas d'hépatographie.

- La ponction-biopsie à l'aiguille ramène un fragment minuscule, dont on ne pourra conclure grand chose, en dehors d'une stéatose modérée.

Enfin, de nouvelles recherches d'antigène Australie s'avèrent négatives.

Devant ce tableau de cirrhose avec taux bas d'α2 globuline, le diagnostic de maladie de Wilson est évoqué de parti pris, et rapidement confirmé à l'examen : il existe un anneau de Kaiser-Fleischer à la lampe à fente,

... / ...

TABLEAU I

Bilan cuprique de la famille P...

	Céruloplasmine mg/l	Cu sanguin γ/100 ml	Cu urinaire γ/24 h	Cu hépatique γ/g tissu
Normales	270 - 350	110 ± 20	< 100	< 20
père	280	100	240	
mère	325	122	140	
soeur - 10 ans	285	125	98	
Béatrice	20	60	85	180

et le bilan cuprique est formel (tableau I) : céruloplasmine à 20 mg/l, cuivre hépatique à 180 γ/g de tissu hépatique.

Un traitement par la D-Pénicillamine est institué le 20 octobre 1972, à la dose de 750 mg/24 heures, associé à un régime pauvre en cuivre strictement surveillé. Le traitement est bien toléré et a multiplié la cuprurie par dix.

Béatrice a une soeur âgée de 10 ans, dont l'examen clinique et le bilan cuprique sont normaux.

Résumé

Fille de dix ans, constituant progressivement un tableau de cirrhose avec hypertension portale. Le diagnostic de maladie de Wilson est évoqué de parti pris, trois ans plus tard, et est confirmé par la découverte d'un anneau de Kaiser-Fleischer qui n'avait pas été noté au début de la maladie.

L'efficacité de la D-pénicillamine ne peut être jugée avec un recul de seulement trois mois.

Observation n° 2 : Marie-Christine S...

née le 2 janvier 1962.

Née de parents non consanguins, Marie-Christine n'a jamais été malade lorsqu'elle a été hospitalisée une première fois en juin 1972, pour un ictère ayant débuté une semaine plus tôt, s'accompagnant de douleurs épigastriques, de vomissements, de fièvre avec asthénie marquée.

L'examen à son entrée montrait :

- un état général sévèrement touché, avec une fièvre à 38-39°C, des polyalgies diffuses ;

- un ictère généralisé, dont la double origine, à la fois hémolytique et hépatique était évidente :

. cliniquement, il existait une hépatomégalie modérée, ferme, sans splénomégalie, un prurit discret. Les selles étaient de coloration normale et les urines orangées. Le reste de l'examen, en particulier neurologique était normal.

. biologiquement, il existait (tableaux IX et X) :

+ une anémie à 5,8 g d'hémoglobine/100 ml, 2 000 000 globules rouges/mm^3, 336 000 réticulocytes/mm^3, sans leucopénie ni thrombopénie, sans auto-anticorps (test de Coombs négatif).

... / ...

+ une bilirubinémie à 87 mg/l, dont 33 mg de bilirubi non conjuguée ;

+ sans syndrome cytolytique (transaminases S. G. P. T à 25 milliunités/ml) ;

+ des signes d'insuffisance hépato-cellulaire nets : 0,60 g de cholestérol estérifié pour 2,40 g de cholestérol total. Temps de Quick à 24 % avec facteur V : 26 %

facteurs VII + X : 14 %

facteur II : 38 % ;

+ des signes inflammatoires importants, avec des réactions de floculation très positives, une hyper-γ-globulinémie à 19 g/l. Par contre, le taux d'α_2-globuline est de 4,6 g/l.

On notait par ailleurs :

- une azotémie à 1 g/l, qui se normalisera en quelques jou

- une augmentation des acides aminés urinaires, portant notamment sur la tyrosine et la cystine. Il n'y avait pas d'albuminurie ou d'hématurie ;

- une méliturie intermittente, faite de glucose et de fructose, avec un cycle glycémique normal ;

- l'épreuve d'acidification urinaire et l'épreuve de Volhardt étaient normales.

Le tableau est alors celui d'une "hépatite" sévère, avec importante note hémolytique et rénale : après avoir éliminé un syndrome hémolytique et urémique, une septicémie à Gram négatif, une leptospirose une maladie systémique, et après avoir recherché en vain un anneau de Kaiser-Fleischer, le traitement va associer :

- deux transfusions, dont l'effet sera nul. Une recherche d'agglutinines irrégulières s'avère par ailleurs fortement positive pour une anti-P1, alors que l'enfant n'avait jamais été transfusé ;

- une corticothérapie intense pendant une semaine, puis à doses dégressives pendant dix jours.

L'évolution clinique et biologique va se faire vers une amélioration lente et relative, portant surtout sur le syndrome hémolytique, l'ictère et l'état général, l'hépatomégalie restant inchan de même que les tests hépatiques.

Une ponction-biopsie hépatique va montrer : "l'archit

exacte est difficile à déterminer en raison de la fragmentation de cette biopsie. Il existe dans certaines zones une fibrose importante mais assez inégale. Cette fibrose est assez inflammatoire. Il n'est pas toujours possible d'en affirmer l'origine portale, en raison de la disposition des fragments. Il faut noter des modifications hépatocytaires diffuses, importantes, constituées essentiellement par de grandes cellules très claires, à gros noyaux porteurs de gros nucléoles".

Sortie le 13 juillet, avec un diagnostic incertain, Marie-Christine est rehospitalisée le 24 août pour une nouvelle poussée hémolytique aiguë, avec :

- 1 340 000 globules rouges/mm^3
- 4,6 g d'hémoglobine/100 ml
- 260 000 réticulocytes/mm^3
- test de Coombs négatif
- l'examen de l'abdomen, l'examen neurologique sont inchangés, de même que les tests hépatiques.

Le diagnostic de maladie de Wilson, déjà très fortement suspecté sur l'association de signes hépatiques et hémolytiques, était confirmé par l'examen ophtalmologique à la lampe à fente, montrant cette fois un anneau de Kaiser-Fleischer cornéen typique, puis par le bilan cuprique très évocateur (tableau XI) avec notamment une hypercuprurie considérable, à 2 500 γ par 24 heures, la cuprémie étant à 112 γ/100 ml.

On notera enfin, en cours d'évolution (fin septembre), une douleur du coude à l'extension complète, transitoire, sans signe objectif local, la radiographie montrant une ostéopénie métaphysaire nette.

Alors que la poussée hémolytique s'était amendée, Marie-Christine a été mise le 23 septembre 1972 à la D-pénicillamine, à la dose de 500 mg puis 750 mg par jour, traitement qui est bien toléré, ainsi qu'à un régime pauvre en cuivre (1,5 mg par jour). La cuprurie qui était de 225 γ/24 heures le 22 septembre, était une semaine plus tard à 1 100 γ/24 heures (figure n° 1).

Résumé

Fille de dix ans, présentant brutalement un ictère hémolytique avec gros foie, atteinte hépatique biologiquement marquée, signes rénaux traduisant une tubulopathie. Récidive de l'hémolyse six semaines plus tard. La maladie de Wilson est évoquée devant cet ensemble syndromatique, et confirmée par la présence d'un anneau de

TABLEAU II

Bilan cuprique de Marie-Christine S... et de la fratrie

	α_2 globuline g/l	Céruloplasmine mg/l	Cu sanguin γ/100 ml	Cu urinaire γ /24 h
Normales	4 - 8	250 - 380	100 - 150	< 100
Marie-Christine	4,6	30 - 100	55 - 80	225 - 2 400
Frère 4 ans		210	97	450 γ/1 (*)
Soeur 7 ans		260	95	130 γ/1 (*)
Soeur 8 ans		250	120	120 γ/1 (*)

(*) diurèse non chiffrée.

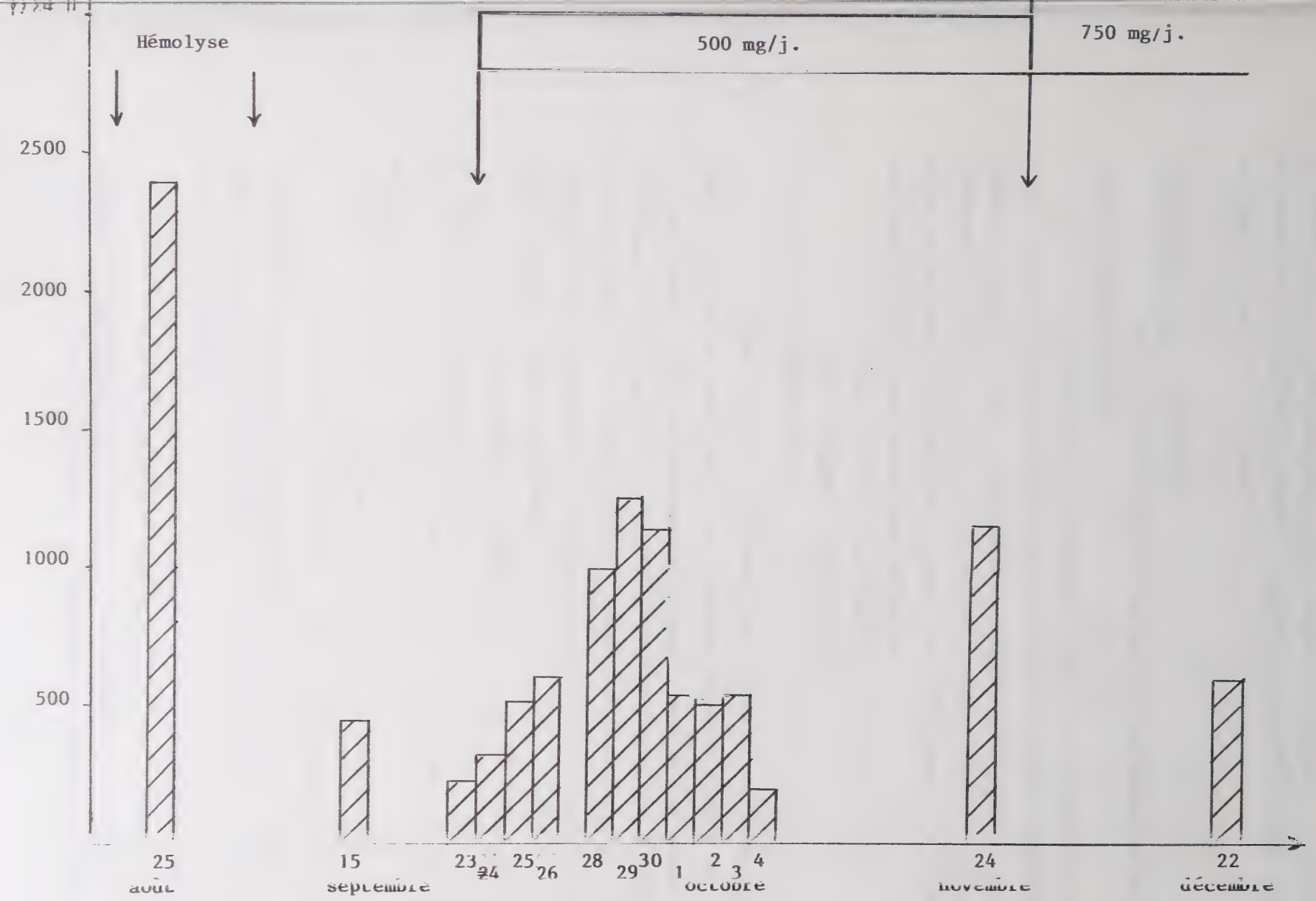


FIGURE N° 1 : Observation n° 2 : Marie-Christine S...
Cuprurie pendant l'hémolyse, puis avant et après traitement
par la D-pénicillamine.

Kaiser-Fleischer. Une manifestation osseuse douloureuse est probablement à rattacher à la maladie. D-pénicillamine bien supportée avec un recul de quatre mois.

Observation n° 3 : Suliman M...

né le 11 mars 1957, de parents non consanguins mais appartenant au même village.

L'histoire de cet enfant, vu pour la première fois à l'âge de 13 ans dans le service du professeur Alagille, semble commencer à l'âge de 2 ans et demi, où un épisode ictérique fait poser le diagnostic d'hépatite virale et instituer un traitement corticoïde de 15 jours. Le bilan hépatique alors pratiqué montrait une bilirubinémie à 28 mg/l et des réactions de floculation très positives :

- Thymol : 180 unités Vernes ;
- Test de Kunkel : 143 unités ;
- Gros : 1,25.

Tout rentre cliniquement dans l'ordre et l'enfant n'est revu qu'à 6 ans et demi, où il est hospitalisé en chirurgie à l'hôpital de Montfermeil, pour une douleur de la hanche gauche, entraînant une impotence fonctionnelle totale, sans fièvre. La radiographie est et restera normale. Sous immobilisation plâtrée et antibiotiques, l'évolution de cette "arthrite" se montre favorable. Les examens faits à cette occasion restent limités à :

- une numération globulaire : 3 700 000 globules rouges/mm^3 20 000 globules blancs/mm^3 ;
- une vitesse de sédimentation : 50 - 84, qui ira en se normalisant ;
- une protidémie, à 76 g/l avec un rapport A/G = 0,50.

En août 1969 (12 ans et demi), troisième hospitalisation à Montfermeil, pour une "orchite aiguë" droite, fébrile. Une intervention exploratrice élimine une torsion et visualise un "aspect inflammatoire torpide du testicule".

Au décours de cet épisode, le tableau va se compliquer :

- d'une nouvelle "ostéo-arthrite" de la hanche droite, imposant l'immobilisation plâtrée. La radiographie est normale ;
- d'un subictère avec splénomégalie ferme, débordant de

trois travers de doigt, sans hépatomégalie ;

- d'une atteinte sévère de l'état général avec fièvre, myalgies, micropolyadénopathies.

Deux nodules sous-cutanés abdominaux sont biopsiés : l'histologie conclut à la possibilité d'une péri-artérite noueuse.

Une biopsie musculaire conclut peu après à la possibilité d'une poly-myosite ou d'une dermatomyosite, interprétation qui sera récusée *a posteriori* (Professeur Lapresle).

Les tests hépatiques (septembre 1969) montraient alors :

- bilirubine : 12 mg/l ;
- cholestérol : 0,94 g/l ;
- protides totaux : 73 g/l avec une augmentation importante des IgM, IgA, IgG ;
- des réactions de floculation franchement positives ;

Le bilan rénal ne montrait aucun signe d'atteinte tubulaire ou glomérulaire ; la biopsie rénale était optiquement normale (Docteur Habib) ;

D'autres recherches faites dans l'hypothèse d'une collagénose sont négatives, et l'enfant est mis sous Nivaquine, puis Cortancyl. Le résultat clinique est d'abord satisfaisant, mais de nouveaux incidents émaillent l'évolution, à type de douleurs abdominales avec vomissements, fièvre et polynucléose considérable (jusqu'à 40 000 globules blancs/mm^3).

En mars 1970, alors que l'enfant est toujours sous Quinercyl et prednisone, à la dose de 20 mg un jour sur deux, apparaît une nouvelle poussée ictérique intense, avec pâleur. La rate est toujours augmentée de volume, mais sans augmentation récente. Le foie est de taille normale.

L'hémolyse est confirmée par la biologie :

- la bilirubinémie est à 112 mg/l, dont 54 mg de bilirubine non conjuguée ;
- la numération-formule sanguine montre 2 200 000 globules rouges/mm^3 avec 330 000 réticulocytes/mm^3, présence de nombreux corps de Heinz. L'incubation des globules rouges en présence d'acétyl phényl-hydrazine fait apparaître un taux très élevé de corps de Heinz ; il n'est pas fait d'étude des enzymes érythrocytaires

Une insuffisance hépatique sévère est retrouvée de façon concomittante :

- le temps de Quick est à 20 %
- la B. S. P. est retenue à 90 % à la 45ème minute.

L'évolution va dès lors se précipiter avec apparition :

- d'une hématémèse, que la radiographie et l'endoscopie rapporteront à une oesophagite érosive ;
- d'une accentuation de l'anémie, de l'ictère, de la splénomégalie ;
- d'une ascite rapidement importante ;
- d'une dégradation des examens biologiques, et notamment des facteurs de la coagulation.

L'enfant est alors transféré dans le service de Bicêtre, où le tableau est celui d'une cirrhose ascitique au stade de coma.

Les examens biologiques (tableaux IX et X) montrent :

- bilirubine : 420 mg/l ; cholestérol total : 1 g/l ;
- transaminases S. G. P. T. : 120 milliunités/ml ;
- le taux d'albumine est de 23 g/l ; celui du cholestérol estérifié à 0,60 g/l. L'hémostase montre un temps de Quick effondré, avec facteur V à 23 %, complexe VII + X inférieur à 10 %, facteur II à 26 %.
- L'électrophorèse montre un bloc βγ de 36 g/l ; les réactions de floculation sont positives.

La mort survient quelques jours après, lors d'une hématémèse foudroyante. Il n'a pu être pratiqué de vérification anatomique. L'examen histologique du foie *post mortem* montre "une hypertrophie notable du conjonctif des espaces portes, avec présence de nombreuses cellules inflammatoires. Modifications importantes des hépatocytes avec des cellules nécrotiques, mais surtout, une stéatose très importante" (Docteur Marthe Gautier).

Tout au long de cette évolution, aucune manifestation neurologique n'est signalée. Les examens ophtalmologiques n'ont jamais montré d'anneau de Kaiser-Fleischer, et le diagnostic de maladie de Wilson ne sera soulevé qu'*a posteriori*, lorsqu'il pourra être affirmé chez un autre enfant de la fratrie, et qu'on attachera toute son importance à un taux de céruloplasmine, prélevé peu avant le décès, à 80 mg/l, ainsi qu'au taux d'α_2 globuline, à 4 g/l.

Résumé

Enfant présentant successivement un ictère avec tests de floculation très positifs à l'âge de 2 ans et demi, une "arthrite"

...

aseptique de la hanche gauche à 6 ans, une orchite aiguë à 12 ans et demi, de nature imprécise, suivie d'un tableau associant douleurs de hanche, fièvre, ictère avec splénomégalie ; à 13 ans et demi, poussée aiguë d'hémolyse, et bientôt coma avec hématémèse terminale. La maladie de Wilson est reconnue *a posteriori*, lorsqu'un frère présentera une cirrhose wilsonienne confirmée.

Observation n° 4 : Latifa M...

née le 29 janvier 1965.

Soeur de Suliman M... (observation n° 3).

La maladie débute en juillet 1972, à 7 ans et demi, par un ictère progressif, sans prurit, sans fièvre, sans douleur, avec urines foncées et selles colorées.

L'enfant est hospitalisée à Montfermail; on note alors :

- un bon aspect trophique ;
- une hépatomégalie débordant de 2 travers de doigt le rebord costal ;
- l'absence de splénomégalie ;
- l'absence d'ascite ;
- l'absence d'anomalies neurologiques.

La découverte d'anomalies importantes de la coagulation fait transférer l'enfant à l'hôpital de Bicêtre, où l'on constate biologiquement (tableaux IX et X) :

- une bilirubinémie à 75 mg/l ; un cholestérol total à 1 g/l
- une cytolyse modérée (47 milliunités/ml de SGPT) ;
- un temps de Quick à 15 % avec
  facteur V à 46 %
  complexe VII + X à 11 %
  facteur II à 16 %
  Le cholestérol estérifié est à 0,3 g/litre.
- un bloc $\beta\gamma$ à l'électrophorèse des protides, avec 23 g/l de γ globulines, et des tests de floculation positifs. Par ailleurs, le taux d'α_2 globuline est de 4,4 g/l.

Malgré la positivité d'une recherche d'antigène Australie en fixation du complément, le diagnostic de maladie de Wilson est d'emblée soulevé, étant donné le contexte familial ; l'évolution est malheureusement rapide avec apparition :

.. / ..

TABLEAU III

Bilan cuprique de Latifa M...

	Avant exsanguino-transfusion	Après exsanguino-transfusion
Céruloplasmine mg/l	90	150
Cuprémie γ/100 ml	233	233
Cuprurie γ/24 h	1 600	1 588

- d'une hémolyse aiguë intravasculaire, avec hémoglobinurie, test de Coombs négatif, nécessitant une transfusion de 250 ml de culot globulaire ;

- l'insuffisance hépato-cellulaire s'accentue, avec effondrement du complexe prothrombique.

Le foie diminue de volume, et n'est bientôt plus palpé ; une splénomégalie apparaît, débordant de 4 cm le rebord costal ; la survenue de signes d'encéphalopathie avec coma nécessite rapidement le transfert de l'enfant à l'Unité de soins intensifs de l'hôpital Beaujon (Professeur Fauvert), où l'enfant décède 48 heures plus tard, le 4 août 1972, malgré une exsanguino-transfusion, la réanimation polyvalente et le traitement par la D-Pénicillamine.

Peu avant le décès, un examen à la lampe à fente retrouve un anneau de Kaiser-Fleischer caractéristique.

L'examen histologique du foie prélevé *post mortem* montrera l'existence d'une sclérose mutilante, à tendance annulaire, avec d'importantes altérations hépatocytaires (tableau XI).

Résumé

Soeur du patient précédent : à 7 ans et demi, ictère progressif avec hépato-splénomégalie, signes biologiques d'insuffisance hépatique importante. Survenue au quinzième jour d'une hémolyse brutale, avec décompensation rapide de l'insuffisance hépatique et décès dans un tableau d'ictère grave. Diagnostic suspecté devant l'atteinte familiale, l'association cirrhose et hémolyse, et la présence d'un anneau de Kaiser-Fleischer.

Observation n° 5 : Lakdar M

né le 7 janvier 1963.

Frère des deux précédents malades (observations 3 et 4).

Examiné pour la première fois à titre systématique, en novembre 1972 : l'examen clinique montre, chez cet enfant de dix ans, eutrophique, et qui ne se plaint d'aucun trouble :

- une hépatomégalie débordant de 3 travers de doigt le rebord costal ;
- un pôle inférieur de rate palpable ;
- l'absence d'anomalies neurologiques ;
- l'absence d'anneau de Kaiser-Fleischer à l'examen au biomicroscope.

TABLEAU IV

Bilan cuprique de la famille M...

	Céruloplasmine mg/l	Cuivre sanguin γ/100 ml	Cuivre urinaire γ/24 h
Normales	270 - 350	110 ± 20	< 100
Père	190 - 240	92	231
Mère	240 - 260	163	150
Zoubida 17 ans	240 - 220	103	40
Fatima 16 ans	285 - 280	75	76
Merzaya 15 ans	300 - 290	117	120
Malika 11 ans	270 - 250	98	44
Ouria 10 ans	230 - 330	127	165
Mahima 6 ans	200 - 370	150	45
Mohamed 12 ans			
Observation n°3	80	-	-
Observation n°4	90	233	1 600
Observation n°5	20	40	255

Les investigations biologiques montrent (tableaux IX et X) de discrètes anomalies :

- B. S. P. anormalement retenue (51 % à la 15ème minute
  30 % à la 45ème minute) ;
- bilirubine : 9 mg/l ;
- transaminases S. G. P. T. : 37 milliunités/ml ;
- temps de Quick : 48 %
- les tests de floculation sont normaux ; l'électrophorèse des protides est subnormale, mais on remarque un taux d'α_2 globuline bas, à 2,6 g/l.

Il existe une anémie modérée : 3 400 000 globules rouges par mm^3, et 170 000 réticulocytes par mm^3, mais il n'y a pas de signe d'hypersplénisme.

Le bilan cuprique va confirmer la maladie : céruloplasminémie : 20 mg/l ; cuprémie : 40 γ/100 ml ; cuprurie : 255 γ/24 heures, s'élevant à 1 200 γ/24 heures sous D-Pénicillamine.

La biopsie hépatique montre un taux de cuivre à 220 γ/g et objective des "altérations importantes, faites surtout d'une fibrose portale modérée et de modifications hépatocytaires, avec une stéatose à vacuoles de taille moyenne". (Docteur Marthe Gautier).

Le traitement par la D-pénicillamine entrepris en janvier 1973, ne sera toléré sur le plan cutané qu'à condition d'être entrepris très progressivement à partir de faibles doses et sous corticoïdes.

Les bilans cupriques de la famille M... sont rassemblés sur le tableau IV.

Résumé

Forme homozygote de la maladie de Wilson, découverte lors d'une enquête familiale, chez un enfant de dix ans qui présente une hépato-splénomégalie modérée et de discrètes anomalies biologiques hépatiques. Il n'y a pas d'anneau de Kaiser-Fleischer. Intolérance cutanée et générale à la D-Pénicillamine.

Observation n° 6 : Marc G...

né le 12 janvier 1959, de parents non consanguins.

Bien qu'on ait déjà, semble-t-il, noté un gros foie dans l'enfance, et que cet enfant ait des ecchymoses et des épistaxis faciles, le début apparent de la maladie est brutal, par une hématémèse de 200 ml,

... / ...

survenue à l'aube du 3 avril 1971, et entraînant une hospitalisation immédiate à l'hôpital des Enfants-Malades.

L'examen clinique montrait alors :

- un développement staturo-pondéral normal ;
- une volumineuse splénomégalie ;
- un foie ferme, au bord inférieur irrégulier, mesurant 9 cm sur la ligne mamelonnaire ;
- pas d'ictère, d'ascite, de signe hémorragique cutané.

Une urographie intra-veineuse ayant montré des anomalies morphologiques de certaines tiges caliciellles (sans qu'on puisse toutefois parler d'ectasies précalicielles), c'est avec la suspicion diagnostique de fibro-adénomatose que l'enfant est adressé dans le service du professeur Alagille, où les différents examens vont montrer :

1° Un syndrome d'hypertension portale sévère, avec très volumineuse splénomégalie, présence de varices oesophagiennes sur le transit oesogastrique, la splénoportographie montrant une pression à 28 cm d'eau (avant injection), et objectivant d'importantes anastomoses oesophagiennes et cardiales. Il existe par ailleurs un hypersplénisme hématologique, avec 3 700 000 globules rouges/mm^3, 2 700 globules blancs et 140 000 plaquettes/mm^3, et une moelle riche.

2° L'exploration hépatique montre :

- un foie à peine augmenté de volume en scintigraphie, avec une fixation homogène ;
- la cholangiographie intra-veineuse est normale ;
- surtout, il existe des signes biologiques indiscutables d'insuffisance hépatique (tableaux IX et X).

La B. S. P. est retenue à 5 % à la 15ème minute, 17 % à la 45ème minute, et si le taux de bilirubinémie est normal (8 mg/l), de même que celui des transaminases SGPT, le temps de Quick est à 59 % avec un facteur V à 44 %, un complexe VII + X à 79 % et un facteur II à 75 %.

L'électrophorèse des protides montre 30 g d'albumine par litre, 13,5 g de γ globulines (et 1,8 g/l d'α_2 globuline) ; le test de Hanger est positif à +++.

Tous ces éléments font mettre en doute le diagnostic de fibro-adénomatose, mais devant cette hypertension portale menaçante, le problème thérapeutique est au premier plan : c'est sans étiologie

. . / . . .

certaine qu'on pose l'indication d'une dérivation spléno-rénale termino-latérale, qui sera faite le 7 mai 1971 (Professeur agrégé Henri Bismuth) et qui confirmera l'existence d'un foie de cirrhose macro-nodulaire. La biopsie chirurgicale montre une "cirrhose inflammatoire où l'un des nodules de petite taille présente des hépatocytes anormaux par leur taille et leur clarification, mais il n'y a jamais aucune nécrose visible sur la préparation. L'aspect morphologique de cette cirrhose ne permet absolument pas de préjuger de son étiologie". (Docteur Marthe Gautier).

Dans les semaines qui suivent l'intervention vont apparaître des signes neurologiques et des troubles du comportement, sans commune mesure avec le degré de l'insuffisance hépatique, et qui vont rapidement orienter le diagnostic :

- tremblement intermittent, prédominant aux membres supérieurs
- aspect figé du visage, pleurs faciles, hypersialorrhée, dysarthrie ;
- syndrome pyramidal avec signe de Babinski bilatéral ;
- l'électro-encéphalogramme montrait un tracé lent, désorganisé, sans signe paroxystique.

L'examen ophtalmologique à la lampe à fente retrouve un anneau de Kaiser-Fleischer tout-à-fait caractéristique.

Le taux de céruloplasmine est à 70 mg/l, et une nouvelle biopsie hépatique à l'aiguille montre une concentration de cuivre hépatique à 300 γ par gramme de tissu

Le traitement par la D-Pénicillamine est commencé le 3 décembre 1971 ; malgré le bon résultat sur la cuprurie, qui passe de 150 à 1 500 γ/24 heures, malgré l'adjonction d'Artane, puis de L-Dopa, le tableau de déchéance neurologique s'aggrave, et l'on assiste parallèlement à une majoration des signes biologiques d'insuffisance hépato-cellulaire.

L'enfant décède le 3 avril 1972, 11 mois après l'anastomose spléno-rénale.

L'enquête familiale (tableau V) s'avère négative chez le frère et les deux soeurs de cet enfant

Résumé

Cet enfant de 12 ans présente une hématémèse brutale, qui amène à découvrir une hypertension portale sévère ; celle-ci oblige à

TABLEAU V

Bilan cuprique de la famille G...

	Céruloplasmine mg/l	Cuprémie γ/100 ml	Cuprurie γ/24 h
Normale	270 - 350	110 ± 20	< 100
Père	140	170	9
Mère	270	125	300
Isabelle 19 ans	270	90	27
Philippe 18 ans	240	115	100
Hélène 16 ans	240	125	88
Marc	70	56	150

pratiquer, sans diagnostic étiologique précis, une anastomose splénorénale. Au décours de celle-ci, apparition de signes "lenticulaires". Le diagnostic de maladie de Wilson est confirmé par la présence d'un anneau de Kaiser-Fleischer. Décès un an après l'intervention, dans un tableau de déchéance neurologique et d'insuffisance hépatique, malgré 4 mois de traitement par la D-Pénicillamine.

Observation n° 7 : Dominique C...

née le 10 mars 1056.

Chez cette jeune fille, jusque là bien portante, le début de la maladie se situe en mai 1968, à l'âge de 12 ans, où l'enfant va présenter un ballonnement abdominal progressif, une constipation, et bientôt des vomissements qui vont faire porter le diagnostic d'appendicite et entraîner une intervention : le compte-rendu opératoire signale un appendice sain, et l'existence d'une lame d'ascite.

Dans les suites opératoires apparaît un ictère franc, avec urines foncées, ecchymoses aux points de piqûre, puis une somnolence progressive, qui font transférer l'enfant dans le service de Bicêtre. On a alors à faire face à plusieurs problèmes :

1° une éviscération au niveau de la cicatrice d'appendicectomie, avec écoulement de l'ascite à ce niveau, nécessitant une réintervention pour réintégration d'anse, qui va permettre, en outre, de constater un foie dur et cloué ;

2° une hypertension portale sévère avec splénomégalie, ascite abondante, suintant par les cicatrices d'intervention, avec une formule cytochimique de type inflammatoire. Deux ponctions de 1500 ml à visée décompressive sont pratiquées ;

3° des altérations biologiques hépatiques inquiétantes (tableaux IX et X) :

- bilirubinémie : 170 mg/l, de type conjugué ; cholestérol total et lipides totaux sont normaux ;
- transaminases SGPT : 83 milliunités/ml ;
- cholestérol estérifié : 1,3 g/l ; albumine sanguine : 29 g/l ; facteurs de la coagulation effondrés, avec facteur II : 0 %, facteur V : 18 %, complexe VII + X : 24 % ;
- tests de floculation positifs : Hanger : ++, Thymol : 16 unités.

4° Une anémie avec composante hémolytique probable : 2 600 000 globules rouges/mm^3 et 200 000 réticulocytes. Le reste de l'hémogramme montre 18 600 globules blancs/mm^3 et 30 000 plaquettes/mm^3.

5° Un syndrome neurologique enfin, qui ira en s'accentuant, avec somnolence, rigidité extrapyramidale et flapping tremor.

Malgré la réanimation, la corticothérapie et les traitements substitutifs, l'évolution se fit en dix jours vers le coma terminal, avec signes hémorragiques (hématomes, rectorragies).

Une soeur jumelle, bizygote, ayant eu 5 ans plut tôt une hépatite ictérique d'évolution apparemment simple, on conclut chez Dominique à la probabilité d'une cirrhose post-hépatite anictérique.

Le diagnostic de maladie de Wilson n'a, chez elle, jamais été soulevé, et aucune recherche d'anneau de Kaiser-Fleischer à la lampe à fente n'a été pratiquée.

Résumé

Fille de 12 ans : découverte d'une ascite à l'occasion d'une appendicectomie. Survenue rapide d'un tableau de cirrhose avec hypertension portale, ictère intense, biologie d'insuffisance hépatique sévère, puis de signes d'encéphalopathie mise sur le compte de l'atteinte hépatique. Décès dans un tableau de coma hépatique. Diagnostic de maladie de Wilson soulevé *a posteriori*, lorsqu'une soeur jumelle présentera un tableau analogue, dont l'origine wilsonienne sera prouvée.

Observation n° 8 : Danielle C...

née le 10 mars 1956.

"Fausse-jumelle" de la malade précédente, Danielle est hospitalisée le 18 mai 1971, dans le service du professeur Fauvert, à l'hôpital Beaujon, pour la discussion d'un ictère

Chez cette jeune fille de 15 ans, jusqu'alors en bonne santé apparente, malgré l'existence, 7 ans auparavant, d'une "hépatite" d'évolution simple, la maladie commence brutalement le 11 mai 1971, par un malaise avec lipothymie, céphalée, température à 38°C.

Quatre jours plus tard apparaît un ictère, et les examens pratiqués montrent :

- une bilirubine totale à 110 mg/l ;
- transaminases SGPT à 117 unités Frankel ;

... / ...

- Thymol : 73 unités Verne ;
- numération formule sanguine normale.

A son arrivée dans le service, il existe un ictère intense, mais on ne constate ni hépatomégalie, ni ascite, ni circulation collatérale ; aucun signe d'encéphalopathie. Par contre, on palpe un pôle inférieur de rate. Une scintigraphie hépatique montre un foie de taille normale, avec une fixation homogène et une fixation extra-hépatique importante.

Les examens biologiques (tableaux IX et X) donnent les résultats suivants :

- bilirubinémie : 231 mg/l, dont 132 mg de bilirubine non conjuguée ;
- transaminases SGPT : 23 unités internationales ;
- cholestérol estérifié : 0,74 g/l pour 1,34 g/l de cholestérol total ;
- il existe une baisse marquée des facteurs de la coagulation, avec un temps de Quick à 21 %, un facteur V à 54 %, un complexe VII + X à 20 %, un facteur II à 31 % ;
- les réactions de floculation sont très positives, et le protidogramme montre 75 g/l de protides totaux, avec 24 g/l de γ globulines ;

Enfin, la recherche de l'antigène Australie est négative.

Il existe par ailleurs une composante hémolytique certaine, avec chute de l'hématocrite de 40 % à 30 % en 24 heures, la numération montrant alors 2 000 000 globules rouges avec 176 000 réticulocytes/mm^3.

Cet ensemble, joint à l'anamnèse familiale, fait évoquer d'emblée le diagnostic de maladie de Wilson, dont la confirmation est rapidement obtenue :

- il existe un anneau de Kaiser-Fleischer en biomicroscopie ;
- les taux de céruloplasmine sont entre 95 et 125 mg/l (tableau VI).

Dans le triple but de soustraire le cuivre libre, d'améliorer l'hémostase et de diminuer une hyperbilirubinémie devenue inquiétante, une exsanguino-transfusion est pratiquée le 21 mai 1971.

Malgré cela, et malgré l'institution le 22 mai 1971 d'un traitement par la D-Pénicillamine, qui fera passer la cuprurie de

... / ...

TABLEAU VI

Bilan cuprique de la famille C...

	Céruloplasmine mg/l	Cuivre sanguin γ/100 ml	Cuivre urinaire γ/24 h	Cuivre hépatique γ/g tissu
Normale	270 - 350	110 ± 20	< 100	< 20
Danielle 15 ans	105	142	1 560	307
Clorinde 20 ans	280	77	13	43,4
Paula 24 ans	180	105	30	47,3

1 560 γ/24 heures le 21 mai à 4 800 γ/24 heures le 24 mai, la situation s'aggrave rapidement et s'installent un syndrome hépato-rénal, puis une encéphalopathie rapidement comateuse. Le décès survient le 28 mai 1971.

La biopsie hépatique *post mortem* montrera (tableau XI) une architecture conservée, avec une sclérose portale importante, une stéatose marquée, un aspect de vacuolisation des noyaux et des petits foyers de nécrose. Le rein est histologiquement normal.

La fratrie se compose de deux soeurs plus âgées, qui ont été toutes les deux étudiées, biopsie hépatique comprise. La plus âgée est peut-être hétérozygote (céruloplasmine < 200 mg/l) mais la concentration de cuivre hépatique exclut une forme homozygote (tableau VI).

Résumé

Jeune fille de 15 ans qui, 7 ans après un ictère apparemment bénin, constitue un tableau d'hépatite grave, avec hémolyse aiguë, évoluant en dix jours vers l'issue fatale. Diagnostic de maladie de Wilson évoqué d'emblée, devant l'anamnèse familiale, et confirmé par l'existence d'un anneau de Kaiser-Fleischer.

Observation n° 9 : Alex G...

né le 8 octobre 1961, de parents non consanguins.

Ce garçon a été vu pour la première fois à Bicêtre à l'âge de 11 ans, en octobre 1972, adressé pour diagnostic étiologique d'une cirrhose.

Né prématurément avec un poids de naissance de 2 050 g, l'enfant a eu un ictère au 3ème jour, qui a duré trois jours. Le développement staturo-pondéral ultérieur a été normal.

Le pédiatre qui suit régulièrement cet enfant depuis sa naissance, note dès l'âge de 3 ans un foie un peu volumineux, dépassant de deux travers de doigt le rebord costal. Depuis l'âge de 5 ans, sont signalés des troubles caractériels, faisant parler de "syndrome névrotique obsessionnel" avec un électro-encéphalogramme "discrètement irritatif", mais l'examen neurologique est toujours resté normal.

A 10 ans et demi, la découverte d'une splénomégalie et d'une hépatomégalie ferme, nodulaire, prédominant sur le lobe droit, sans ictère ni ascite, entraîne des explorations comprenant :

- des tests biologiques hépatiques perturbés ;

... / ...

- une laparoscopie permettant de voir un foie macronodulaire manifestement cirrhotique.

L'enfant est alors transféré à l'hôpital de Bicêtre, où l'examen clinique est identique, et le bilan paraclinique est complété :

- Il existe une hypertension portale confirmée par la splénoportographie, avec une pression à 28 cm d'eau ; il n'y a pas d'autre dérivation spontanée qu'un petit reflux dans la veine ombilicale. L'hémogramme objective par ailleurs un hypersplénisme (tableau VIII) ;

- la scintigraphie montre un foie augmenté de volume, avec une fixation homogène ;

- la biologie hépatique montre (tableaux IX et X) :
  . une B. S. P. retenue à 45 % à la 15ème minute, à 19 % à la 45ème minute ;
  . bilirubine : 9 mg/l ; sans signe de cholestase ;
  . SGPT : 8 milliunités/ml ;
  . cholestérol estérifié : 1,05 g/l. Les facteurs de la coagulation sont modérément abaissés ;
  . le déséquilibre protidique est sévère, avec 25 g/l de γ globulines pour 84 g/l de protides totaux. On note par contre un taux d'α_2 globuline à 3,4 g/l.

Le foie prélevé montre sur le plan histologique : "L'architecture hépatique est un peu difficile à reconstituer sur cette biopsie fragmentée, bien que de très grande taille ; on peut imaginer qu'il s'agit d'une fibrose portale avec des nodules où les cellules sont anormales par leur taille, et où la trabéculation n'est pas bien respectée du fait de l'augmentation de taille des cellules ; on remarque l'absence de veines centrolobulaires. Ceci est un argument en faveur d'une cirrhose nodulaire" (Docteur Marthe Gautier).

L'examen neurologique est normal et la recherche d'un anneau de Kaiser-Fleischer est négative au biomicroscope. Par ailleurs, la chromatographie montre une augmentation discrète de tous les acides aminés urinaires.

En bref, il s'agissait d'un tableau de cirrhose "idiopathique", sans tubulopathie, où rien n'orientait vers la maladie de Wilson, d'autant qu'un premier dosage de céruloplasmine, par la méthode semi-quantitative de Laurell, se montre à la limite inférieure de la normale (203 mg/l).

Cependant, l'existence d'un taux un peu bas d'α_2 globuline, d'un taux de cuivre sanguin également bas (65 γ/100 ml) incite à pousser plus loin dans la recherche de cette étiologie. Cette obstination s'avère fructueuse. Un nouveau dosage de céruloplasmine par la même méthode est cette fois à 105 mg/l, puis à 90 mg/l par la méthode de Mancini, plus précise. La cuprurie est à 160 γ/24 heures ; enfin, le cuivre hépatique est de 240 γ/g de tissu.

Le traitement par la D-pénicillamine, joint à un régime pauvre en cuivre, a été institué début janvier 1973, avec une bonne tolérance. La cuprurie est passée de 160 à 1 265 γ/24 heures au bout d'une semaine de traitement chélateur.

Résumé

Gros foie noté dès l'âge de 3 ans chez un garçon de parents non consanguins. "Syndrome névrotique obsessionnel" depuis l'âge de 5 ans. A 10 ans et demi, constitution d'un tableau de cirrhose avec hypertension portale, sans anneau de Kaiser-Fleischer, sans tubulopathie, mais où l'existence d'un taux bas d'α_2 globuline incite à faire un bilan cuprique, qui s'avère franchement anormal. D-pénicillamine bien supportée.

Observation n° 10 : Michèle M...

née le 4 juin 1959.

"Fausse-jumelle", troisième de quatre enfants de parents non consanguins, Michèle consulte son médecin pour la première fois à l'âge de 12 ans pour des arthralgies des épaules avec fièvre à 39°8. L'examen retrouve alors un subictère, une grosse rate, mais le foie n'est pas perçu.

Un bilan hépatique montre :

- une bilirubine à 26 mg/l ;
- des transaminases SGOT à 1 500 unités internationales ;
- une hypoalbuminémie avec hyper-γ-globulinémie, et des réactions de floculation positives.

Un mois plus tard, la situation clinique s'est complétée d'une discrète ascite avec circulation veineuse collatérale et purpura pétéchial.

Six semaines après le début de la maladie, au décours d'une transfusion de sang, on note des troubles de déglutition et de phonation

... / ...

qui regresseront en quelques jours.

L'enfant est alors hospitalisé à Bicêtre (21 juin 1972).

Chez cette enfant visiblement amaigrie, l'examen clinique note une rate volumineuse et dure, une circulation veineuse abdomino-thoracique, un subictère. Le foie n'est pas perçu, il n'y a pas d'ascite. L'examen neurologique est normal, mais on note un nasonnement de la voix.

Biologiquement, il existe (tableaux VIII, IX, X) outre un hypersplénisme avec 3 900 000 globules rouges/mm^3, 4 300 globules blancs/mm^3 et 35 000 plaquettes/mm^3,

- une B. S. P. anormalement retenue (72 % à la 15ème minute, 44 % à la 45ème minute) ;
- une bilirubine à 23 mg/l ;
- des transaminases SGPT à 45 milliunités/ml ;
- des signes marqués d'insuffisance hépatique :
  - cholestérol estérifié : 0,65 g/l pour 0,90 g/l de cholestérol total ;
  - temps de Quick : 44 % ;
  - fibrinémie : 1 g/l.
- Les réactions de floculation sont très positives. Sur l'électrophorèse des protides, on note un taux de γ globulines de 12,5 g/l ; le taux d'α_2 est de 3,3 g/l (normale : 4 à 8 g/l) ;
- Les recherches d'antigène Australie sont négatives, de même que celles d'auto-anticorps anti-muscle lisse, anti-mitochondries.

Une biopsie chirurgicale confirme l'existence d'une "cirrhose nodulaire assez inflammatoire, avec un fait très marquant qui est la présence de foyers de nécrose en pleine évolution, qui semblent récents alors qu'on n'y voit pas de foyers fibreux qui pourraient témoigner d'une nécrose ancienne". (Docteur Marthe Gautier).

L'examen ophtalmologique (fond d'oeil, champ visuel) est normal, mais il n'est pas fait d'examen à la lampe à fente.

C'est donc avec le diagnostic d'attente de "cirrhose idiopathique" que l'enfant va être traitée par Cortancyl et Aldactone pendant 5 mois, au bout desquels elle va être rehospitalisée dans un tableau d'aggravation rapide, associant :

- troubles de conscience ;
- ascite, oligurie ;

... / ...

- douleur de la cuisse droite, qui sera traitée comme une ostéomyélite en raison d'une fièvre à 39°, avec hyperleucocytose. L'examen radiologique est négatif, en dehors d'une ostéopénie diffuse, avec un rapport cortico-diaphysaire tibial de 5/20.

Les examens biologiques montrent une aggravation parallèle à l'évolution clinique, qui va se faire progressivement vers le coma hépatique terminal.

A aucun moment le diagnostic de maladie de Wilson n'a été soulevé. Ce n'est qu'*a posteriori*, au vu d'un taux de céruloplasmine prélevé peu avant le décès, à 90 mg/l, qu'on se croira autorisé à le suspecter; avec une probabilité d'autant plus grande qu'il existait ici :

- des manifestations neurologiques inhabituelles au cours d'une insuffisance hépatique ;
- des manifestations ostéo-articulaires ;
- un taux d'α_2 globuline bas, malgré l'intensité des signes inflammatoires.

La soeur de Michèle a été explorée :

- céruloplasmine : 330 mg/l ;
- cuivre sérique : 160 γ/100 ml ;
- cuprurie : 192 γ/24 heures

permettant d'exclure chez elle une atteinte homozygote.

Résumé

Fille de parents non consanguins, présentant à 12 ans un ictère d'allure catarrale ; celui-ci se complique au bout d'un mois d'une cirrhose avec hypertension portale. Aggravation rapide au bout de 5 mois avec un coma hépatique terminal. Une atteinte pharyngo-laryngée transitoire n'a pas retenu l'attention, de même qu'une "ostéomyélite" sans modification radiologique. Le diagnostic de maladie de Wilson est soulevé *post mortem* devant le taux bas d'α_2 globuline et de céruloplasmine sanguines.

TABLEAU VII

SIGNES CLINIQUES

Observation n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexe	F	F	M	F	M	M	F	F	M	F
Age de début (ans)	9 1/2	10 1/2	2 1/2	7 1/2	-	12	12	15	5	12
Age au moment du diagnostic (ans)	12 1/2	10 3/4	13	7 1/2	10	12 1/2	-	15	11	-
Forme clinique	Cirrhose	"Hépatite" + hémolyse	"Hépatite active" Décédé	Ictère grave Décédé	Hépato-spléno-mégalie	Cirrhose Décédé	Ictère grave décédé	Ictère grave Décédé	Cirrhose	Hépatite cirrhogène Décédé
Ictère	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+
Gros foie	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0
Grosse rate	+	0	+	0	+	+++	+	+	++	++
Fièvre	0	+	++	0	0	0	+	+	0	++
Ascite	+	0	+	0	0	0	+	0	0	0
Hémorragie digestive	0	0	+	0		+	0	0	0	0
Anneau de Kaiser-Fleischer	+	+	?	+	0	+	?	+	0	?
Signes neurolog.	0	0	0	?	0	+	?	0	+	+
Atteinte rénale	+	+	+	?	0	+	?	?	+	0
Atteinte osseuse	0	+	+++	0	0	0	0	0	0	++
Hémolyse franche	0	++	+	++	0	0	0	++	0	0

TABLEAU VIII

Hémogrammes

Obs. n°	Globules rouges x 10^6	Réticulocytes x 10^3	Globules blancs x 10^3	Plaquettes x 10^3	Acanthocytes
1	4	104	3,7	70	
2	2	336	20	250	
3	2,9	245	27,3	171	
4	3,9	200	12,1	95	
5	3,4	170	13	260	
6	3,6	36	2,7	140	
7	2,6	260	18,6	30	
8	2	176	13,9	160	+ +
9	5	100	1,9	80	
10	3,9	200	4,3	35	

Tests hépatiques

	Normale	Observations n° 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
BSP 15'/45' (%)	< 15 %/5 %	?/5,5				51/30	51/17			45/19	72/44
Bilirubine (mg/l) (non conj.-conj.)	< 10	19 (16-3)	87 (33-54)	420 (285-135)	75 (39 - 36)	9	8	170 (0-170)	231 (131-100)	9	23 (11-12)
Phosphatases alcalines (unités int.)	< 70	105	11	28	53	114	50			126	185
Lipides totaux g/l	5 à 7	8	6,6		3,9	6,7	3,9	4,8		7	2,75
Cholestérol total g/l	1,7 à 2,5	2,2	2,5	1	1	1,65	1,6	1,8	1,34	2,05	0,90
SGPT munités/ml	< 17	6	2,5	120	47	37	7	83	23	8	45
Cholestérol estérifié g/l	1 à 1,7	1,3	0,6	0,6	0,3	1,2	0,7	1,3	0,74	1,05	0,65
Temps de Quick %	70 à 100	67	24	< 10	15	48	59		21	61	44
Albumine g/l	40	35	32	23	23,5	32	30	29	37,5	42	43
Globulines g/l											
α_1	1,5 à 3,5	2,8	3,3	3,4	3,1	2,6	1,8		3,7	3,4	2
α_2	4 à 8	4,2	4,6	4	4	5,8	4,1		3	5,9	3,3
β	7 à 10	7	7,2	54,4	8	9	8	39	4,5	8,4	5,2
γ	8 à 15	22	19		23	15,6	13,3		24	25	12,5
Protides g/l	70 ± 5	70	66	68	62	65	58	68	75	84	66,5
Hanger	0	+++	++++	+++	++	0	+++		++	+	++++
Thymol test Unités Vernes	< 10	19	27	8	3	8	9	54	16	23	25
Kunkel-zinc Unités Vernes	< 25	24	26	24	25	19	25		24	27	38

TABLEAU X

Hémostase

	Normale	OBSERVATIONS N°									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Temps de céphaline-kaolin (sec.)	- témoin	64/57	85/60	84/57		83/58	81/51		63/62	83/62	100/64
Temps de Quick (%)	70 - 100	67	24	15	> 120"	48	59		21	61	44
Facteur V (%)	70 - 100	72	26	46	23	80	44	18	54	65	67
Facteur VII + X (%)	70 - 100	59	14	11	< 10	34	79	24	20	59	19
Facteur II (%)	70 - 100	60	38	16	26	60	75	0	31	54	14
Facteur VIII (%)	70 - 100					> 100				70	
Facteur IX (%)	70 - 100					73				50	
Fibrine (g/l)	2 - 6	1,15	3,8				2,3		1,9		1,1
Produits de dégradation de la fibrine	-		-						-		
Test à l'éthanol	-		-								

TABLEAU XI

Histologie hépatique

Observation n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Type de biopsie (✱)	PB	PB	PB	PB	PB	Chir.		PB	PB	Chir.
Cirrhose						+		+		+
Fibrose portale	0	+	+	++	+				+	
Néo-ductules	0	0	0	+	+	+ +		+	+	+
Cellules inflammatoires portales	+	+	++	+	+	+ +		+	0	+
Nécrose cellulaire		+	+	+	+	0		++	0	+ +
Augmentation de taille des hépatocytes	+	++	+	0	+	+ +		+	+	+
Stéatose à petites ou moyennes vacuoles	+	+	+	+	+	+		+	+	0
Stéatose à grande vacuole unique	+	0	++	+	0	0				
Dystrophies nucléaires	0	++	+	+	0	+		+	++	+
Corps de Mallory	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(✱) PB : ponction-biopsie
Chir. : biopsie chirurgicale

TABLEAU XII

Bilans cupriques

Obs. n°	Céruloplasmine mg/l	Cuivre sanguin γ/100 ml	Cuivre urinaire γ/24 h	Cuivre urinaire après D-Pénicillamine γ/24 h	Cuivre hépatique γ/g tissu
Normale	250 - 380	100 - 150	< 100	< 500	< 20
1	20	60	85	792	180
2	30 - 100	55 - 80	225-2400	1 260	130
3	80				
4	90	233 (hémolysé)	1 600		
5	20	40	255	1 200	220
6	70	56	150	1 500	300
7					
8	105	142 (hémolysé)	1 560	5 500	307
9	90	65	160	160	240
10	95				

D I S C U S S I O N

Dans cette série de dix enfants hospitalisés dans un service d'hépatologie, l'hépatopathie révélatrice de la maladie de Wilson s'est montrée remarquable par sa variabilité symptomatique et évolutive, ce qui explique en grande partie les difficultés diagnostiques. Nous allons donc voir dans un premier temps comment est décrite cette hépatopathie wilsonienne infantile dans la littérature et, dans un second temps, si nos observations correspondent aux faits connus et quels sont les éléments qui auraient pu faire cerner le diagnostic de plus près.

LES DONNEES DE LA LITTERATURE

Nous décrirons en premier lieu l'hépatopathie wilsonienne révélatrice de la maladie chez l'enfant, en second lieu les autres manifestations de la maladie, qui peuvent d'emblée accompagner l'atteinte hépatique, bien qu'elles soient souvent au second plan, mais qui ont une valeur considérable pour orienter le diagnostic.

1° Les formes hépatiques de la maladie de Wilson

a) Les âges extrêmes du début clinique se situent entre la première année de la vie (4) et 26 ans (18). Le maximum de fréquence se voit entre dix et douze ans, maximum estimé à partir de 67 cas de la littérature principalement pédiatrique, les séries comprennent des adultes et des enfants indiquant une répartition d'âge qui est sensiblement la même que dans la figure n° 2, ce qui montre bien l'occurence pédiatrique de cette forme de la maladie de Wilson. Par ailleurs, il

... / ...

semble exister une nette précocité de ces formes à atteinte hépatique prédominante ou exclusive par rapport à ce qu'il est convenu d'appeler la maladie de Wilson "classique", qui associe atteinte hépatique et signes neurologiques : dans notre revue, 80 % des formes "hépato-spléniques" débutent avant l'âge de 12 ans, alors que seulement 30 % des formes "classiques" débutent avant cet âge (29).

b) Les différents aspects symptomatiques.

L'hépatopathie wilsonienne, sans signe neurologique, qu'on a appelée "abdominal Wilson" (4), "forme splanchnique pure" de la maladie (2), et dont l'aboutissant histologique est une cirrhose macronodulaire, ne présente aucune spécificité clinique. C'est donc artificiellement que l'on peut individualiser différentes formes, avec toutes les transitions possibles.

- *Les formes à type d'"hépatite".*

Ce tableau débute par un ictère en apparence bénin ; le diagnostic d'hépatite virale est d'autant plus facilement porté qu'il peut exister des douleurs abdominales, des vomissements, de la fièvre, des polyalgies et une augmentation parfois franche des transaminases sériques. L'évolution se prolonge, mais ses modalités ne diffèrent pas, cliniquement, de celles parfois observées au cours d'une hépatite virale authentique : hépatite prolongée simple/hépatite chronique ailleurs, évolution d'une seule tenue vers l'ictère grave, ou constitution à bas bruit d'une cirrhose, avec parfois latence de plusieurs années entre l'ictère initial et l'éclosion des signes cirrhotiques.

Dans cette dernière éventualité, il est bien entendu impossible de savoir si ces enfants ont réellement contracté une hépatite virale, et dans quelle mesure celle-ci pourrait favoriser la constitution de la cirrhose wilsonienne : la fréquence de la première affection et la rareté de la seconde rendent toute appréciation statistique impossible. Par ailleurs, aucune enquête n'a été faite sur la présence de l'antigène Australie chez les Wilsoniens, ni sur sa persistance éventuelle dans les "hépatites chroniques" wilsoniennes. Ce qui est certain, c'est que tout sujet présentant avant 30 ans un tableau d'hépatite chronique doit être suspecté de maladie de Wilson, et que cette hypothèse se vérifie dans environ 5 % des cas (25, 28).

- *Les formes avec cirrhose du foie.*

Qu'elle succède à une histoire plus ou moins longue d'ictère d'allure hépatitique, ou qu'elle paraisse primitive, la

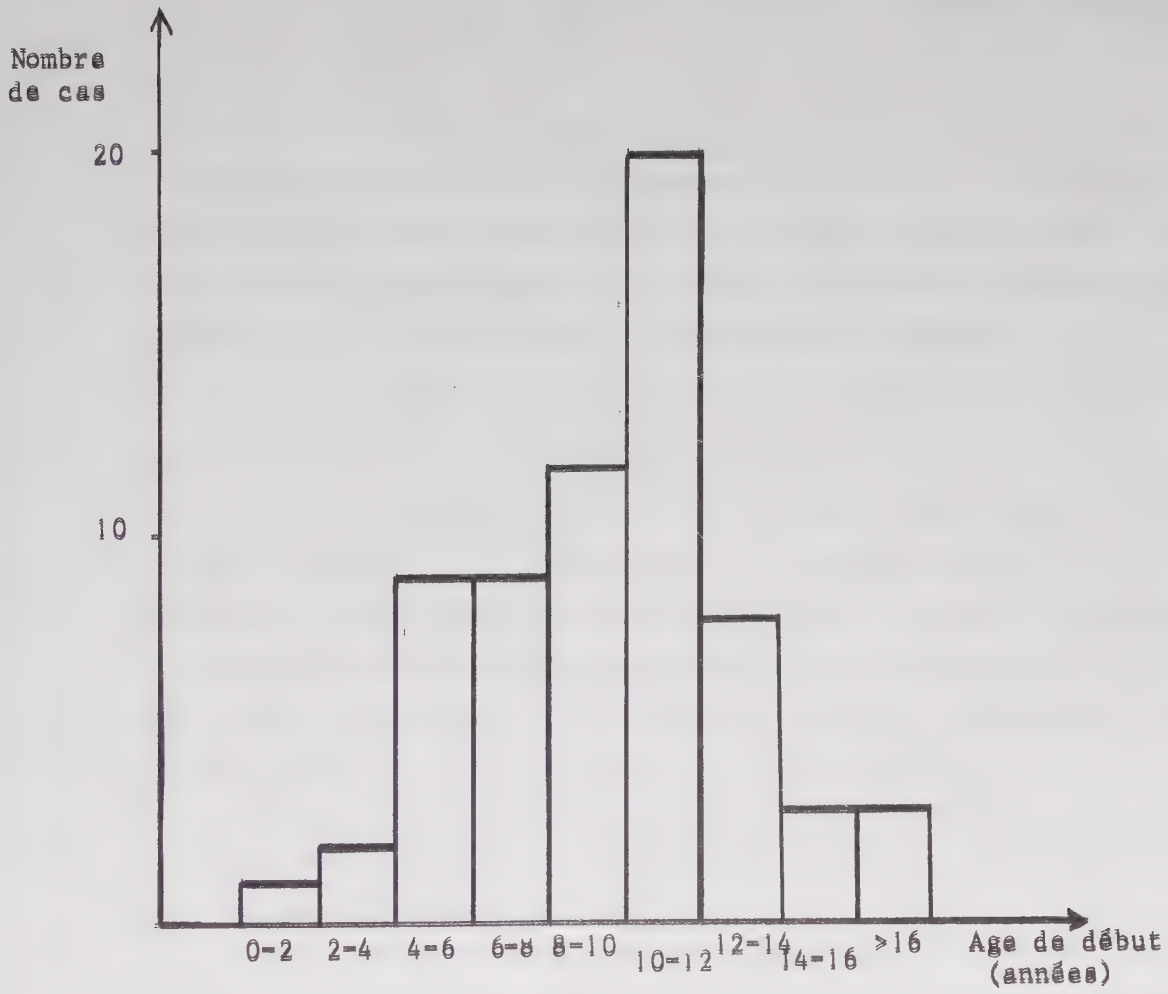


Figure n° 2 : Répartition selon l'âge de début

cirrhose wilsonienne n'a pas de caractéristique clinique propre ; son évolution est émaillée de poussées ascitiques, ictériques, hémorragiques, puis se fait vers une insuffisance hépatique terminale où l'on voit fréquemment diminuer la taille du foie.

Deux formes extrêmes méritent d'être notées :

. la "cirrhose aiguë" évoluant en quelques semaines vers l'issue fatale ; les observations en sont volontiers familiales, et doivent rendre prudent dans l'appréciation du pronostic, chez un enfant dont un frère ou une soeur a déjà présenté ce tableau ;

. l'hépato-splénomégalie ou la splénomégalie isolées, ne représentent en fait que des formes jusque là non décompensées, qu'elles soient découvertes lors d'une enquête familiale, que l'hypertension portale responsable de la grosse rate reste silencieuse jusqu'à l'apparition d'une complication,hémorragique notamment.

Cette hypertention portale, présente dans trois quarts des cas d'hépatopathie wilsonienne (24) possède un double intérêt physiopathologique : d'une part elle pourrait être liée à un bloc intra-hépatique présinusoïdal (et non post-sinusoïdal comme dans la cirrhose commune (33)) ; d'autre part, la présence éventuelle de dérivations porto-caves spontanées doit faire craindre l'apparition à brève échéance de signes neurologiques, comme le démontrent de façon quasi expérimentale les splénectomies et dérivations porto-caves pratiquées chez certains malades : ces interventions augmentent en effet les shunts porto-caves court-circuitant la première étape, hépatique, de cette thésaurismose, et en favorisent la diffusion dans les autres tissus.

- *Autres manifestations hépatiques.*

Quelques cas de lithiase biliaire ont été rapportés au cours de maladies de Wilson juvéniles, sans étude particulière de la bile ou du calcul : est-il permis de penser que des épisodes hémolytiques passés inaperçus en soient responsables ? Rien ne permet de répondre affirmativement à cette question.

De rares cas d'hépatomes ont été publiés, sans qu'il soit possible d'en déduire d'argument statistique, à l'inverse de l'hémosidérose où cette complication est connue.

c) Biologie de l'atteinte hépatique.

Les tests hépatiques sont perturbés de façon variable selon qu'on est en présence d'un tableau aigu "hépatitique", ou

d'une hépatopathie chronique. Dans le premier cas, l'augmentation de la bilirubine et des transaminases, dans le second cas, le déséquilibre protidique (baisse de l'albumine, augmentation des β et γ globulines), dans les deux cas, la fréquente positivité des réactions de floculation, n'ont rien de spécifique à la maladie de Wilson. Deux signes méritent cependant d'être notés :

a) l'absence habituelle de syndrome cholestatique, avec augmentation des lipides et du cholestérol du sérum ;

b) la très grande fréquence de l'allongement du temps de Quick et de la baisse concordante des facteurs de la coagulation, qu'il s'agisse d'un tableau d'hépatopathie aiguë ou chronique, portant sur les facteurs II, V, VII et X.

Des signes hépatologiques d'hypersplénisme sont notés dans les formes chroniques : Strickland (32) qui a rapporté 13 cas d'hypersplénisme wilsonien, ne trouve aucune différence significative avec l'hypersplénisme des cirrhoses communes, aussi bien en ce qui concerne les données de l'hémogramme que la durée de vie des hématies marquées. Indépendamment de cet hypersplénisme et de toute hémolyse, on peut retrouver une anémie dont la pathogénie est sans doute analogue à celle de toute cirrhose, et qui peut être hyperchrome.

d) Histologie de l'atteinte hépatique

- *Microscopie optique.*

L'hépatopathie wilsonienne chronique de la forme "classique" de l'adulte aboutit à une cirrhose de type macronodulaire, dont la latence clinique contraste habituellement avec l'existence de signes histologiques avancés de cirrhose (1). Chez l'enfant dont l'atteinte hépatique est révélatrice de la maladie, on peut également retrouver des lésions de cirrhose confirmée, d'aspect peu évolutif, mais on y rencontre plus volontiers deux autres éventualités :

. des stades plus précoces que celui de la cirrhose avec nodules de régénération, ne comportant qu'une fibrose portale, annulaire ou non. La fibrose peut même totalement manquer, c'est fréquemment le cas lorsqu'il s'agit d'un homozygote dépisté précocément lors d'une enquête familiale. Que cette fibrose soit présente ou absente, ce sont les lésions hépatocytaires qui attirent l'attention : sans spécificité pour chacune d'entre elles, leur association doit faire évoquer la maladie de Wilson :

... / ...

- stéatose faite de petites gouttelettes ne déplaçant pas le noyau ;

- vacuolisation nucléaire remplie de glycogène ;

- cellules bi- ou pluri-nucléées ;

- plus rarement, présence de pigment brun dans la zone centro-lobulaire ;

- quant à la présence de coagulats cytoplasmiques analogues au corps de Mallory, elle n'est pas spécifique de la maladie de Wilson, mais elle est chez l'enfant un très bon argument en faveur de ce diagnostic.

. Plus récemment ont été décrites (28) des lésions faisant évoquer une hépatite chronique, et c'est notamment le cas lorsque la clinique suggère une hépatopathie évolutive. En dehors d'une fibrose plus ou moins intense et des dystrophies hépatocytaires déjà citées, on retrouve alors un important infiltrat inflammatoire fait de cellules mononucléées, à la périphérie des lobules, ainsi que des foyers de nécrose, une prolifération küpfférienne. Cette éventualité histologique est si fréquente que toute "hépatite chronique", chez des sujets de moins de 30 ans, doit faire rechercher la maladie de Wilson (28).

- *La microscopie électronique* a permis de mettre en évidence des lésions des mitochondries dont l'association est suggestive de la maladie de Wilson :

- augmentation de taille ;

- dilatation des crêtes ;

- augmentation de la taille des grains ;

- séparation de la membrane interne de la membrane externe ;

- augmentation de densité de la matrice.

On constate également des amas denses de pigments lipofuchsiniques au voisinage du pôle biliaire, où Goldfischer (15) a pu localiser du cuivre.

2° La recherche des autres localisations de la maladie

La lecture de la littérature montre que le diagnostic de maladie de Wilson est fait souvent chez l'enfant avec un retard de plusieurs années, après que le diagnostic d'hépatopathie soit porté. Sur 31 cas où les publications sont suffisamment explicites, 17 sont

... / ...

diagnostiqués deux ans ou plus après qu'une maladie hépatique ait été reconnue, 10 seulement le sont dans l'année qui suit l'installation des symptômes. (Il est toutefois remarquable que le diagnostic est plus précoce dans les séries récemment publiées et, pour une série donnée, dans les observations les plus récentes, ce qui traduit certainement l'expérience acquise). Les éléments qui orientent le plus souvent le diagnostic, lorsque celui-ci est retardé, sont, par ordre de fréquence décroissante :

- les signes neurologiques apparus en cours d'évolution ;
- la découverte d'un anneau de Kaiser-Fleischer ;
- la découverte d'un autre cas dans la fratrie, apportant souvent un diagnostic *post mortem*.
- l'apparition d'une hémolyse ou de signes rénaux.

Ce sont précisément ces autres localisations de la maladie qu'il importe de rechercher dans toute hépatopathie chronique de l'enfant, surtout lorsque l'enquête paraclinique a montré des anomalies suggestives d'hépatopathie métabolique : altération concordante des facteurs du complexe prothrombique, dystrophies hépatocytaires. Cette recherche d'autres localisations doit être faite non seulement au premier examen, mais de façon répétée au cours de l'évolution.

a) L'atteinte oculo-pigmentaire

L'anneau de Kaiser-Fleischer est dû à un dépôt de pigment cuprique marron-vert dans la membrane de Descemet, limitant la face postérieure de la cornée. Pathognomonique de la maladie, il peut manquer dans les formes hépatiques pures, et ce d'autant qu'elles se révèlent plus précocément, puisqu'aucune observation, à notre connaissance, ne relate la présence de cet anneau avant l'âge de 8 ans. Il est en fait très difficile de se faire une idée précise sur la fréquence réelle de sa présence, pour deux raisons :

- les publications ne précisent pas toujours si cet anneau a été systématiquement recherché ;
- inapparent cliniquement, sa présence peut être authentifiée par un examen au biomicroscope, qui est rarement demandé tant que le diagnostic n'est pas suspecté.

Quoi qu'il en soit, l'absence d'anneau de Kaiser-Fleischer recherché par l'examen au biomicroscope au moment où le diagnostic d'hépatopathie wilsonienne est affirmé, représente selon les estimations 15 à 40 % des cas.

... / ...

b) L'atteinte neurologique

Elle sort par définition de notre propos. Cependant, fréquentes sont les formes dites "abdominales pures" dans lesquelles on rattache *a posteriori* à la maladie des signes neurologiques qui n'avaient pas primitivement attiré l'attention, du fait de leur discrétion ou de leur caractère aspécifique : les "petits signes" neurologiques qui ne sont que les prémices du tableau "lenticulaire" et qui doivent attirer l'attention, sont :

- une pauvreté dans la mimique, un aspect figé du sourire ;
- une maladresse des gestes ;
- un petit tremblement apparaissant à l'émotion et l'effort et se manifestant notamment par des troubles de l'écriture ;
- des troubles passagers de la phonation et de la déglutition ; une hypersialorrhée.

Plus trompeurs encore, car non spécifiques, sont les troubles psychiques :

- instabilité de l'humeur, émotivité accrue, ou au contraire, épisodes dépressifs pouvant alterner avec les précédents ;
- baisse du rendement scolaire ;
- au maximum, épisodes délirants évoquant une psychose précoce.

Quant à la comitialité, elle est rare dans le cadre de la maladie de Wilson, et n'a pas grande valeur d'orientation.

c) L'atteinte rénale

En dehors des hématuries qui témoignent avant tout de l'hypocoagulabilité sanguine, on sait que les lésions rénales de la maladie de Wilson sont de type tubulaire et se manifestent par une hyper-aminoacidurie portant surtout sur la théonine et la cystine, une protéinurie de type tubulaire, une glycosurie, une baisse du pouvoir de concentration.

Dans les formes hépatiques juvéniles, cette atteinte rénale est fort inconstante, généralement réduite à une hyper-aminoacidurie, et il n'en est fait aucune mention particulière dans les publications ayant trait à ces formes hépatiques juvéniles.

d) 1'Atteinte ostéo-articulaire

Plusieurs types d'atteinte ostéo-articulaire ont été décrits dans la forme habituelle du Wilson de l'adulte.

... / ...

1. Cliniquement, elle peut aller de la latence complète à un tableau d'ostéo-arthrite aiguë fébrile, en passant par les simples arthralgies.

2. Radiologiquement, on distingue :

- l'ostéochondrite disséquante, avec condensation irrégulière de la plaque osseuse sous chondrale, notamment au niveau du genou;

- la fragmentation marginale de l'os dans les régions épiphysaires ;

- des lésions kystiques, notamment dans la proximité des petites jointures ;

- des pseudo-fractures et une ostéomalacie secondaires à la tubulopathie rénale ;

- des lésions de chondrocalcinose.

Dans les formes hépatiques juvéniles, il n'est noté aucune corrélation particulière entre l'hépatopathie et les manifestations osseuses. Chez l'enfant, l'atteinte la plus décrite est l'ostéochondrite disséquante. Un malade de Walshe (35) débute sa maladie à 14 ans par de telles manifestations, quatre ans avant l'apparition de signes hépatiques.

On décrit également chez l'enfant une ostéopénie diffuse ; par contre, l'existence d'un rachitisme d'origine wilsonienne, traduisant une tubulopathie très précoce, est une éventualité tout à fait douteuse, dont aucune publication récente ne fait état.

e) L'hémolyse aiguë

L'existence d'une poussée hémolytique franche chez un enfant ayant des signes cliniques ou biologiques d'hépatopathie est un argument considérable en faveur de la maladie de Wilson, tant cette association est particulière à l'affection.

Bien qu'elle puisse survenir des années avant l'installation de signes patents d'atteinte hépatique, c'est habituellement dans un contexte "hépatique" que se manifeste cette hémolyse aiguë, où elle rend difficile l'appréciation du mécanisme exact de l'ictère.

Qu'elle apparaisse cliniquement primitive, l'atteinte hépatique n'étant révélée que par l'enquête biologique et histologique, ou qu'elle s'installe brutalement dans l'évolution d'une hépatopathie connue, elle regresse habituellement très vite, mais peut annoncer une décompensation terminale de la maladie hépatique (5, 27).

Cette hémolyse est d'installation brutale, accompagnée

... / ...

de fièvre, de douleurs abdominales, de vomissements. La splénomégalie n'est pas constante et sa présence plaide en faveur d'une hypertension portale déjà constituée. L'ictère est lié à une hyperbilirubinémie de type mixte, mais peut manquer (12). Les urines sont de couleur porto, avec présence d'urobiline, l'existence d'une hémoglobinurie n'ayant jamais été rapportée de façon certaine. Cependant, la présence de méthémalbumine sanguine plaide en faveur d'une hémolyse intra-vasculaire (20).

L'hémogramme objective la chute rapide du taux de globules rouges et une hyperréticulocytose franche.

La durée de vie des hématies marquées au Cr 51 est raccourcie aussi bien en ce qui concerne les hématies du malade que les hématies transfusées (20). Il n'y a pas de sequestration hépatique ou splénique marquée. Quant au mécanisme de cette hémolyse, nous en parlons ultérieurement.

f) L'enquête familiale

La connaissance d'un ou plusieurs cas d'hépatopathie dans la fratrie du malade est bien évidemment un argument essentiel qui suggère d'emblée le diagnostic de maladie de Wilson. Mais cette enquête ne doit pas se limiter au simple interrogatoire, et il est très important d'examiner cliniquement et biologiquement s'il y a lieu, la fratrie d'un enfant dont l'hépatopathie n'est pas précisément étiquetée. La découverte d'un gros foie ou d'une grosse rate chez un frère ou une soeur, *a fortiori* la constatation de signes lenticulaires ou d'un anneau de Kaiser-Fleischer, prennent alors une valeur très importante. Quant au dépistage de la maladie dans la famille d'un enfant dont l'hépatopathie a été reconnue d'origine wilsonienne, il doit bien entendu aller plus loin que le simple examen clinique : bilan hépatique, examen de l'oeil au biomicroscope doivent être faits, parallèlement au bilan cuprique.

3° Le bilan cuprique

C'est sur le bilan cuprique que repose la certitude diagnostique, en dehors de l'éventualité bien inconstante où il existe un anneau de Kaiser-Fleischer : c'est dire son importance, et son caractère impératif chez tout enfant dont l'atteinte hépatique n'a pas d'étiologie précisément reconnue. C'est également sur lui que repose la détection des homozygotes de la fratrie, dans une enquête

... / ...

familiale qui doit être systématique dès qu'un cas de maladie de Wilson a été diagnostiqué. Ce bilan doit comprendre des dosages : de céruloplasmine sanguine, de cuivre sanguin, d'élimination du cuivre urinaire par 24 heures, et un dosage de la teneur en cuivre du foie, sauf chez les membres de la fratrie dont l'hétérozygotisme est manifeste, et auxquels il serait abusif d'imposer une biopsie hépatique.

a) Le bilan cuprique chez le malade

Ses résultats sont identiques, quelle que soit la forme clinique de la maladie, et montrent :

- *Un taux de céruloplasmine* sérique bas, inférieur à 200 mg/litre. Trois observations doivent être faites à ce sujet :

1. il existerait des maladies de Wilson authentiques, à céruloplasminémie normale (3 % selon Scheniberg et Sternlieb(28)).

2. On peut voir un taux bas de céruloplasmine en dehors de la maladie de Wilson :

+ chez le nourrisson au cours des six premiers mois ;
+ au cours des syndromes néphrotiques, des malnutritions, mais aussi au cours d'hépatites graves, de cirrhoses évoluées ;

3. Le taux de céruloplasmine doit être interprété en fonction de ses variations pathologiques possibles, même chez le Wilsonien: il augmente de façon importante dans les syndromes inflammatoires de l'enfant, surtout avant 10 ans, et dans les hyperoestrogénies ; il est plus élevé chez la femme (350 mg/l) que chez l'homme (280 mg/l).

- *Un taux de cuivre sanguin total* inférieur à 100 γ/100 ml, en moyenne à 60 γ/100 ml ;

- *Une cuprurie* élevée, supérieure à 100 γ/24 heures, et qui augmente avec l'ancienneté de la maladie. Au cours des crises hémolytiques, cette hypercuprurie peut être considérable. L'épreuve à la D-pénicillamine a également un intérêt diagnostique (36) : elle majore de façon importante cette hypercuprurie chez le Wilsonien (jusqu'à 2 000 γ/24 heures), alors que chez le sujet sain, la cupriurèse augmente beaucoup moins et moins longtemps (de 50 γ à 500 γ/24 heures, chiffres constatés chez des adultes).

- *Le dosage pondéral du cuivre hépatique* à l'aide de la ponction biopsie à l'aiguille, donne l'argument diagnostique le moins souvent en défaut : un chiffre supérieur à 250 γ/g de foie suffit, pratiquement, à affirmer la maladie de Wilson.

... / ...

Deux réserves doivent être faites :

- le cuivre hépatique est élevé au cours des premiers mois de la vie (≃ 400 γ/g chez le nouveau-né) ;

- des taux de cuivre hépatique analogues à ceux de la maladie de Wilson ont été retrouvés dans certaines cirrhoses biliaires, mais dans ce cas, le cuivre sanguin est élevé.

- *Les études d'incorporation du cuivre radioactif dans le foie, ou les hématies in vitro,* sont exceptionnellement nécessaires et n'ont pratiquement d'intérêt que dans le diagnostic des "homozygotes inapparents douteux".

4° L'enquête familiale et la détection des "homozygotes inapparents"

Transmise sur le mode autosomique récessif, avec une fréquence du gène estimée à 1/200, la maladie frappe en théorie 25 % de la fratrie à l'état homozygote, et 50 % à l'état hétérozygote (phénotypiquement normaux).

Dans la pratique, tout le problème réside dans la difficulté de différencier dans la fratrie les "homozygotes inapparents", justiciables d'une thérapeutique chélatrice préventive, des hétérozygotes. En effet, 20 % des hétérozygotes ont un taux de céruloplasminémie inférieur à 200 mg/litre. Dans ce cas, la biopsie hépatique est d'un grand secours : elle permettra d'une part la recherche des altérations histologiques qui signent l'existence d'une atteinte homozygote, où elles sont présentes dans 70 % des cas, en leur absence, le dosage du cuivre hépatique qui permet, au delà de 250 γ/g, d'affirmer la maladie à l'état homozygote. Cependant, les homozygotes dépistés dans la fratrie d'un malade ne sont pas forcément "inapparents" : la constatation d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie, d'une rétention excessive de la B. S. P., voire même d'un anneau de Kaiser-Fleischer, est une éventualité d'autant plus fréquente que leur âge est plus avancé.

Pronostic

L'évolution des formes hépatiques pures de la maladie de Wilson semble nettement plus défavorable que celle des formes classiques de l'adulte, chez qui la cirrhose est remarquable par sa latence clinique.

Dans la mesure où c'est l'atteinte du foie qui domine le pronostic de la maladie de Wilson, on ne s'étonne pas que celui-ci

... / ...

soit plus mauvais dans les formes à prédominance hépatique où l'éclosion précoce de signes cliniques témoigne avant tout du caractère évolutif de la souffrance hépatique. Six des huit malades de Silverberg atteints d'hépatopathie pure décèdent dans les cinq ans suivant l'installation des symtômes.

Cependant, la cirrhose wilsonienne peut avoir, comme toute cirrhose, une évolution déroutante : elle peut se stabiliser spontanément, comme l'attestent les formes neurologiques habituelles, où l'interrogatoire retrouve, souvent des années auparavant, la notion d'un ictère ou d'une splénomégalie.

RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

Avant de discuter nos observations en fonction de ces données, il nous a paru utile de rappeler brièvement au lecteur les idées actuelles sur la physiopathologie de la maladie de Wilson, notamment en ce qui concerne l'atteinte hépatique et l'hémolyse.

La maladie de Wilson est une affection héréditaire à transmission autosomique récessive, qui correspond à un dérèglement du métabolisme cuprique. Celui-ci se traduit essentiellement par :

- une absence ou une baisse de la céruloplasmine plasmatique, α_2 globuline synthétisée par les microsomes du foie et qui fixe la quasi totalité du cuivre plasmatique ;

- une baisse de la cuprémie totale, du fait de la baisse de la céruloplasmine. Cependant, le taux de cuivre lié à l'albumine plasmatique, normalement inférieur à 5 % du cuivre sanguin, est accru en valeur absolue et surtout en valeur relative ;

- une augmentation de la cuprurie (>100 γ/24 heures) sans doute due à la plus grande labilité du cuivre lié à l'albumine, qui passerait ainsi plus facilement la barrière glomérulaire ;

- une accumulation tissulaire du cuivre qui prédomine au niveau du foie, du cerveau, de la cornée et du rein.

Les études isotopiques au Cu 64 ou 67, et les études histochimiques ont en outre précisé les faits suivants :

1° L'absorption digestive du cuivre est augmentée. Son excrétion biliaire est fortement diminuée, et le cuivre biliaire est lié à des fractions différentes de celles où il se trouve chez le sujet normal.

... / ...

2° L'affinité du foie wilsonien pour le cuivre dépend du stade de la maladie (16). A un stade précoce, la fixation de cuivre est augmentée et bien limitée au foie, où on le retrouve aussi bien dans les lysozomes que dans le cytoplasme de l'hépatocyte. A un stade intermédiaire, chez des patients présentant des signes hépatiques prédominants, cette fixation est exagérée mais déborde déjà le foie. Lorsqu'il existe des signes neurologiques, la fixation est moindre et le cuivre n'est retrouvé que dans les lysozomes ; la fixation extra-hépatique devient très importante. Lorsque ces sujets sont traités par la D-pénicillamine, la fixation réapparaît au niveau du foie.

Les déductions pathogéniques sont de ce fait cohérentes : incapable d'incorporer dans la céruloplasmine un cuivre apporté en excès par la veine porte, le foie stocke ce métal jusqu'à ce que sa saturation et la constitution d'une cirrhose permettent la diffusion de cette thésaurismose. C'est la toxicité du cuivre qui serait responsable de la formation de cette cirrhose, comme l'atteste la reversibilité possible des signes histologiques par le traitement chélateur (13). Pour rendre compte à la fois de la baisse de la synthèse céruloplasminique et de la baisse de l'excrétion biliaire du cuivre, il est probable que le déficit enzymatique se situe au niveau du lysozome hépatique (30).

En ce qui concerne l'hémolyse aiguë wilsonienne, son explication fait appel à plusieurs considérations :

1° La toxicité directe du cuivre est certainement le *primum movens*, comme l'attestent :

a) la jaunisse enzootique des moutons nourris dans des pâturages pollués, où l'on constate une accumulation à bas bruit du cuivre dans le foie, suivie d'une libération brutale du métal dans le sang et de poussées hémolytiques sévères, avec augmentation considérable du cuivre sanguin et érythrocytaire.

b) Chez l'homme ont été décrites des hémolyses intravasculaires au cours d'intoxications digestives ou de contamination de liquide de dialyse (21) par le cuivre.

c) Chez le Wilsonien en poussée hémolytique, le bilan cuprique montre :

- une augmentation du cuivre sérique qui rapproche son taux de sa valeur chez le sujet sain, mais qui porte ici sur le cuivre libre (11, 12, 20) ;

... / ...

- une augmentation du cuivre érythrocytaire, pouvant aller jusqu'à 407 γ/100 ml dans une observation de Mc Intyre (20) ;

- une augmentation considérable de la cuprurie (jusqu'à 4 600 γ/24 heures dans l'observation de McIntyre). Cette hypercuprurie regresse après l'épisode hémolytique, et s'accroît encore sous D-Pénicillamine, ce qui témoigne de l'augmentation considérable du pool de cuivre chélatable (cuprurie passant de 4 600 à 6 600 γ/24 heures dans l'observation de McIntyre).

Tous ces arguments plaident pour une libération massive du cuivre hépatique, hypothèse encore renforcée par la coïncidence fréquente de cette hémolyse avec une phase de décompensation hépatique.

2° Le mécanisme intime de la toxicité hématologique du cuivre pourrait relever d'inhibitions enzymatiques, comme le suggèrent :

a) l'existence de corps de Heinz dans les érythrocytes de certaines observations d'hémolyse wilsoniennes.

b) Deiss a montré *in vitro* que la formation de corps de Heinz dans l'érythrocyte normal incubé en présence d'acétyl phényl-hydrazine était majorée par l'adjonction de cuivre. De même, cet auteur constate dans l'érythrocyte incubé *in vitro* en présence de cuivre :

- une augmentation de l'autohémolyse
  de la thermolabilité de l'hémoglobine
- une diminution du glutathion réduit
  de la G-6-P-D
  de la glutathion réductase.

c) Récemment, Passwell (22) a rapporté un cas d'hémolyse wilsonienne avec inhibition de la G-6-P-D érythrocytaire prouvée *in vivo* de façon transitoire.

NOS OBSERVATIONS SONT-ELLES COMPARABLES AUX DONNEES DE LA LITTERATURE ?

C'est non seulement le cas, mais on peut dire que nos malades représentent un éventail fort complet des différentes éventualités cliniques possibles.

1° En ce qui concerne l'âge de début et du diagnostic

Tous nos malades débutent leurs symptômes avant 15 ans, et 9 sur 10 avant douze ans, avec un extrême de 2 ans 1/2 (observation n° 3

... / ...

si l'on accepte que l'ictère initial était lié à la maladie). Le délai entre le diagnostic d'hépatopathie et celui de maladie de Wilson atteint trois ans dans l'observation n° 1. Le diagnostic de maladie de Wilson n'a été fait en première intention que quatre fois, dont trois fois devant la notion familiale de cirrhose (observations n° 4, 5, 8). Dans les cinq observations où le diagnostic est retardé, il est fait :

- deux fois rétrospectivement, *post mortem* (observations n° 3 et 7) ;
- une fois devant l'association "hépatite et hémolyse" (observation n° 2) ;
- une fois devant l'apparition de signes neurologiques (observation n° 6) ;
- une fois grâce à l'expérience acquise du service, et à la découverte d'un anneau de Kaiser-Fleischer (observation n° 1).

L'observation n° 10, soulignons-le, reste douteuse, puisque le bilan cuprique s'y réduit à un taux bas de céruloplasmine, et l'on sait que ce peut être -rarement il est vrai- le cas au cours de toute insuffisance hépatique sévère. Nous avons cependant préféré inclure ce malade dans notre série, car l'association cirrhose - atteinte pharyngée - manifestations osseuses que présentait ce malade, nous semble très évocatrice de la maladie de Wilson : il illustre bien la nécessité de pratiquer un bilan cuprique devant un tel syndrome.

2° Les formes cliniques

a) Formes avec "hépatite"

Sept observations sur dix débutent par un ictère qui, cliniquement, s'accompagne trois fois (observations n° 2, 8, 10) de signes pouvant évoquer une hépatite infectieuse habituelle : fièvre, vomissements, douleurs, asthénie.

Le tableau d'hépatite chronique est illustré par les observations n° 1 et 3 : l'observation n° 1 débute par un ictère et évolue trois ans avec un tableau biologique associant un important déséquilibre protidique et une atteinte des facteurs du complexe prothrombique, tandis que la biopsie hépatique montre la présence de cellules inflammatoires. L'observation n° 3 débute son ictère au cours d'un grand tableau inflammatoire avec manifestations multiples, évoquant une affection systémique comprenant même une orchite aiguë

... / ...

(aucun cas d'"orchite"wilsonienne n'a été rapporté, à notre connaissance); 8 mois après le début de l'ictère, l'histologie hépatique montre des signes inflammatoires et nécrotiques très importants.

b) Les formes avec "cirrhose"

Avec ou sans ictère, huit malades sur dix ont, à leur entrée dans le service, une splénomégalie, trois une ascite (observations n° 1, 3, 7).

Trois malades (observations n° 1, 6, 9) se présentent essentiellement comme un tableau de cirrhose avec hypertension portale. Dans l'observation n° 6, c'est une hématémèse qui révèle la maladie, dont la splénomégalie est la manifestation clinique prédominante.

Trois fois (observations n° 4, 7, 8), l'évolution se fait d'une seule tenue vers l'ictère grave, avec un délai fatal de dix jours à un mois. Cette "cirrhose aiguë" atteint deux soeurs de façon quasi identique (observations n° 7 et 8).

c) Les formes avec hémolyse

Quatre observations (n° 2, 3, 4, 8) comprennent une hémolyse aiguë ; trois (observations n° 2, 4, 8) fois, cette hémolyse associée aux désordres hépatiques, est contemporaine de la première poussée de la maladie. Dans les observations n° 3, 4 et 8, cette hémolyse précède de peu, ou coïncide avec la décompensation hépatique terminale. L'observation n° 2 illustre particulièrement bien les modifications du bilan cuprique au cours de l'hémolyse wilsonienne : cuprémie qui se rapproche de la valeur normale (112 γ/100 ml), et surtout hypercuprurie considérable (2 400 γ/24 heures) qui décroît après la poussée hémolytique.

d) Une hémoglobinurie a été retrouvée dans l'observation n° 4 au moment de l'hémolyse : c'est, à notre connaissance, la première fois que ce signe d'hémolyse intra-vasculaire est retrouvé de façon nette.

e) Des corps de Heinz ont été notés dans l'observation n° 3. Aucune étude érythro-enzymatique n'a été faite au cours de l'hémolyse aiguë, chez nos malades. Dans l'observation n° 4, une telle étude n'a été faite qu'au décours de l'hémolyse, et après transfusion : les taux d'enzymes étaient normaux et notamment la G-6-P-D (263 µmole/ml pour une normale de 140), mais le taux de glutathion réduit était bas (19,3 mg pour une normale de 60 mg/100 ml) et le restait après

... / ...

24 heures d'incubation à l'acétyl phényl hydrazine. Deux ans auparavant, à l'occasion d'une enquête familiale, lors de la maladie du frère (observation n° 3), la recherche de corps de Heinz après incubation à l'acétyl phényl hydrazine s'était avérée normale (inférieure à 20 %) chez cet enfant.

3° Les signes biologiques (tableaux VIII, IX, X)

Nos résultats confirment les données de la littérature. Les faits qui dominent dans nos observations sont :

- l'absence de syndrome de cholestase portant sur les lipides. Les taux discrètement élevés de phosphatases alcalines dans quatre observations sont peut-être à interpréter en fonction d'une atteinte osseuse possible.

- La discrétion du syndrome de cytolyse, même au cours des formes aiguës, même lorsque l'hyperbilirubinémie est intense. Le taux maximum est de 120 mu/ml dans l'observation n° 3, où la bilirubinémie est à 420 mg/litre. Cependant, nos malades n'ont été vus qu'exceptionnellement au tout début de leur "hépatite". Le malade de l'observation n° 10 a 1 500 unités internationales de S. G. O. T. six semaines avant son entrée dans notre service (mais c'est celui dont le diagnostic de maladie de Wilson reste douteux).

- L'importance du déséquilibre protidique avec hyper β et γ globulines parfois indissociables sur l'électrophorégramme, baisse de l'albumine sérique, et réactions de floculation positives.

- Les troubles de l'hémostase ont attiré notre attention par leur intensité et leur précocité : tous nos malades ont, à leur entrée, un temps de Quick inférieur à 50 %, sauf deux : l'un (observation n° 6) est une forme avec hypertension portale prédominante, mais son hémostase se dégradera au cours de l'évolution. L'autre (observation n° 9) est également une cirrhose avec hypertension portale, peu évolutive. Le patient n° 5, dépisté lors d'une enquête familiale et qui n'a pas de trouble fonctionnel, a un temps de Quick à 48 %.

- L'hémogramme, en dehors des signes possibles d'hémolyse, objective un hypersplénisme avec une bonne corrélation clinico-biologique : c'est dans les observations où la splénomégalie domine la clinique, que la leuco-thrombopénie est la plus nette (observations n° 1, 6, 10).

... / ...

4° Histologie de l'atteinte hépatique

Les signes histologiques sont rassemblés dans le tableau XI.

a) La cirrhose vraie, avec nodules de régénération, n'a pu être affirmée que trois fois. Mais cette affirmation dépend surtout du type de biopsie, la simple biopsie à l'aiguille ne permettant généralement pas d'analyser l'architecture hépatique de façon complète. Ces trois cas ont été prélevés soit par biopsie chirurgicale (observations n° 6 et 10), soit par biopsie *post mortem* (observation n° 8). Tous les autres malades ont eu des biopsies à l'aiguille, et l'on note trois fois une fibrose annulaire, trois fois une fibrose seulement portale.

b) L'existence de signes inflammatoires pouvant faire évoquer un processus d'"hépatite chronique" a été retrouvée avec une grande constance : 8 biopsies sur 9 font état d'un infiltrat inflammatoire portal ou périlobulaire. Cinq fois sur sept sont notés des foyers de nécrose.

c) Les altérations hépatocytaires sont identiques à celles relevées dans la littérature et s'avèrent les meilleurs éléments qui doivent faire suspecter la maladie de Wilson : stéatose faite surtout de petites et moyennes gouttelettes, vacuolisation glycogénique du noyau, sont la règle. Aucun corps de Mallory n'a été retrouvé. Par contre, l'augmentation de taille des hépatocytes, souvent supérieure à 30 µ, est un signe dont la fréquence doit être soulignée dans notre expérience. La présence de pigment brun n'a été notée qu'une fois (observation n° 4). La coloration par l'acide rubéanique n'a été faite qu'une seule fois et s'est avérée positive (observation n° 6).

5° Les autres localisations de la maladie

a) L'anneau de Kaiser-Fleischer

Il n'a été recherché que sept fois sur nos dix malades. Cinq fois, il est présent au moment du diagnostic. Il est absent dans l'observation n° 5, dont le diagnostic a été fait lors d'une enquête familiale. Dans l'observation n° 9, il est absent bien que la cirrhose soit compliquée d'hypertension portale. Dans l'observation n° 1, l'anneau de Kaiser-Fleischer est absent au biomicroscope au début de la maladie, à 10 ans, et est noté trois ans plus tard.

b) L'atteinte neurologique

Trois faits sont remarquables dans notre série :

... / ...

1. Dans l'observation n° 6, des signes neurologiques typiques de dégénérescence lenticulaire apparaissent au décours de la dérivation porto-cave, ce qui illustre bien le danger de cette intervention chez les Wilsoniens.

2. Dans les observations n° 9 et 10 existent des signes neurologiques qui n'ont pas attiré l'attention : l'un (observation n° 9) a des troubles psychiques baptisés syndrome névrotique obsessionnel depuis l'âge de 5 ans, l'autre (observation n° 10) a une discrète atteinte pharyngée, purement fonctionnelle, qui a regressé spontanément mais incomplètement en cours d'évolution.

3. Le piège le plus difficile est celui où une atteinte hépatique sévère, évolutive, s'associe à des signes d'encéphalopathie où le tremblement, la rigidité peuvent aussi bien témoigner d'un "coma hépatique" non spécifique que d'une atteinte lenticulaire wilsonienne, (observations n° 7 et 8). Dans l'observation n° 6, le diagnostic d'atteinte lenticulaire n'est devenu évident que lorsqu'elle est apparue vraiment disproportionnée d'avec l'insuffisance hépatique biologique et un état de conscience relativement bon.

En fait, ce problème de diagnostic différentiel ne se pose malheureusement qu'à un stade évolutif où les possibilités thérapeutiques sont devenues fort réduites.

c) L'atteinte rénale

Seul le malade n° 2 présente un tableau de tubulopathie net, avec une augmentation des acides aminés urinaires prédominant sur la tyrosine et la cystine, et une méliturie faite de glucose et de fructose. Par contre, ses épreuves de dilution-concentration et d'acidification sont normales. Les autres malades ont une hyper-aminoacidurie globale inconstante et généralement discrète, qui n'a pas été appréciée de façon quantitative. Deux fois, on relève des traces d'albumine dans les urines. Ces faits montrent bien le caractère inconstant et modéré de la tubulopathie du Wilson juvénile, sur laquelle il ne faut pas compter pour étayer le diagnostic.

d) L'atteinte ostéo-articulaire (observations n° 2, 3, 10).

Elle est impressionnante chez le patient n° 10 et surtout le patient n° 3, qui a été traité à deux reprises pour un tableau d'arthrite aiguë des hanches. La radiographie, par contre, est peu parlante, ne montrant qu'une ostéopénie soit diffuse, soit uniquement

... / ...

métaphysaire dans l'observation n° 2, où la douleur du coude n'a été que transitoire.

6° Le bilan cuprique (tableau XII)

a) Céruloplasminémie

Tous nos malades chez qui cet examen a été fait (9 sur 10) ont un taux inférieur à 200 mg/l, le taux le plus bas étant 20 mg/l (observations n° 1 et 6), le plus élevé étant de 105 mg/l.

b) Cuivre sanguin

Dosé chez sept malades, il est inférieur à 100 γ sauf au cours des poussées hémolytiques, où il atteint le chiffre record de 233 γ dans l'observation n° 4.

c) Cuivre urinaire

Il est toujours supérieur à 50 γ/24 heures chez les sept malades étudiés. Là encore, on remarque la majoration considérable de cette hypercuprurie chez les malades en poussée hémolytique (observations n° 2, 4, 8). L'augmentation de la cupruirèse sous D-pénicillamine est évidente chez tous les patients traités (tableau

d) Cuivre hépatique

Normalement inférieur à 20 γ/g avec la technique utilisée, il est supérieur à 100 γ/g chez les 6 malades étudiés. Il est cependant remarquable que seulement deux malades ont un taux supérieur à 250 γ/g.

7° L'enquête familiale

a) Les parents, qui sont *a priori* tous hétérozygotes, ont été étudiés dans trois observations. Deux fois sur six, le taux de céruloplasmine est inférieur à 200 mg/l (le père, dans les observations n° 5 et 6).

b) La fratrie

Dix-sept frères et soeurs ont été étudiés. Un homozygote sûr a été détecté : il s'agit de l'observation n° 5, qui ne mérite pas l'adjectif d'"inapparent" puisqu'il a une hépato-splénomégalie.

Une soeur (observation n° 8) a un taux de céruloplasminémie inférieur à 200 mg/l. Mais son taux de cuivre hépatique est normal et permet d'affirmer l'hétérozygotisme. Tous les autres éléments des fratries ont des taux de céruloplasminémie supérieurs à 200 mg/litre. Un frère (observation n° 2) a un taux de céruloplasmine de 210 mg/litre et une cuprurie de 450 γ/litre (quantité d'urine non précisée) et devra être contrôlé.

... / ...

Telles sont les données de cette expérience. Si chacune d'entre elles correspond à ce qui est déjà écrit dans différentes publications récentes, on voit que leurs diverses associations possibles ont donné, dans cette série de dix malades, des tableaux symptomatiques fort variés :

- des hépatopathies aiguës sévères, dont certaines évoluent rapidement vers l'issue fatale, et où l'on a fréquemment retrouvé une hémolyse associée ;

- des hépatopathies chroniques, évolutives, où l'intensité des perturbations biologiques, les signes histologiques d'inflammation, parfois même un tableau clinique "systémique" peuvent faire évoquer une hépatite chronique active ;

- une hypertension portale de constitution silencieuse, jusqu'au jour où l'hémorragie digestive vient la révéler.

Sur nos dix malades, la maladie de Wilson n'a été reconnue d'emblée que quatre fois, une seule fois en dehors de tout contexte familial, pour un malade qui a certainement bénéficié de l'expérience acquise.

Sur les six observations non diagnostiquées d'emblée, le diagnostic, à notre avis, aurait pu être suspecté trois fois sur des éléments cliniques :

- à la première hémolyse (observation n° 2)
- manifestations ostéo-articulaires (observations n° 3, 10)
- troubles neurologiques (observation n° 10).

Dans ces six observations, des arguments biologiques ou histologiques auraient pu alerter l'attention en faveur d'un diagnostic d'hépatopathie métabolique, notamment : précocité et persistance des troubles de l'hémostase (observation n° 1), importance des signes d'insuffisance hépatocytaire (observation n° 6) ; l'association de ces signes biologiques avec les dystrophies hépatocytaires histologiques que nous avons citées, a une valeur très grande. C'est dire que lorsque manque l'appoint diagnostique déterminant d'une notion familiale, d'une poussée hémolytique brutale, de petits signes lenticulaires ou d'une tubulopathie franche, c'est sur la conjonction de nuances biologiques et histologiques que la maladie de Wilson doit être suspectée ; l'anneau

... / ...

de Kaiser-Fleischer, dans une population pédiatrique, ne sera reconnu (quand il existe) que par un examen à la lampe à fente, c'est-à-dire que lorsque le diagnostic est déjà "en question" dans l'esprit du clinicien, et que le bilan cuprique est déjà envisagé.

Nous voudrions souligner ici l'intérêt de dépistage que revêt à nos yeux l'électrophorèse des protéines du sérum.

Notre attention a été particulièrement attirée par le fait que six malades sur neuf ont un taux d'α_2 globulines sériques inférieur à 4 g/litre, ou voisin de ce chiffre, qui représente la limite inférieure de la normale. Ceci nous semble être un bon signe biologique en faveur de la maladie de Wilson au cours d'une hépatopathie évolutive, où le taux d'α_2 globuline est généralement élevé. Ce taux paradoxalement normal ou bas d'α_2 globuline est en grande partie lié, chez ces malades, à la carence en céruloPlasmine, dont on sait qu'elle peut augmenter du double ou du triple dans tout syndrome inflammatoire chez l'enfant normal ; d'autres α_2 globulines sont également concernées par cette baisse, et notamment le fibrinogène et les α_2 globulines du complexe prothrombique.

C O N C L U S I O N S

A la faveur de cette expérience, nous avons voulu dégager les points essentiels qui doivent permettre de soupçonner la maladie de Wilson chez un enfant atteint d'hépatopathie aiguë ou chronique.

Le tableau clinique de cette hépatopathie n'est pas, en lui-même, suggestif de la dégénérescence hépato-lenticulaire, puisqu'il peut revêtir à peu près toutes les modalités symptomatiques et évolutives des hépatopathies d'autre origine. Ceci explique qu'en dehors de la notion d'une hépatopathie familiale, qui fait habituellement immédiatement suspecter le diagnostic, la maladie de Wilson dans sa forme hépatique prédominante n'est généralement reconnue qu'avec plusieurs années de retard. C'est donc systématiquement chez l'enfant qu'il faut penser à ce diagnostic, devant toute hépatite aiguë dont l'évolution est inhabituelle : grave, prolongée ou chronique, devant toute hypertension portale en apparence primitive, devant toute cirrhose.

La notion familiale doit être recherchée non seulement par une enquête orale, mais il convient d'examiner cliniquement et éventuellement biologiquement la fratrie de tout enfant atteint d'une maladie chronique du foie.

Il faut savoir accorder toute sa valeur à l'existence d'atteintes cliniques associées à l'hépatopathie, qui peuvent être présentes au premier examen, et qui doivent être obstinément recherchées au cours de l'évolution :

- petits signes lenticulaires qui peuvent être retrouvés à partir de l'âge de 7 ans, et il est bon que l'examen neurologique soit confirmé par un spécialiste ;

- recherche d'un anneau de Kaiser-Fleischer, par un examen au biomicroscope, en sachant qu'il n'apparaît généralement pas avant huit ans ;

- hémolyse aiguë, dont l'association avec une hépatopathie est quasi spécifique de la maladie de Wilson ;

... / ...

- manifestations ostéo-articulaires, et notamment ostéochondrite disséquante, un examen radiologique complet du squelette devant figurer au dossier.

Lorsque manquent ces éléments, une analyse fine du dossier hépatologique doit attirer l'attention en ce qui concerne :

. Sur le plan biologique : atteinte précoce, persistante et concordante des facteurs du complexe prothrombique ; taux bas d'α_2 globulines sur l'électrophorèse des protéines sériques, témoignant en particulier d'une baisse de la céruloplasminémie.

. Sur le plan histologique : l'existence de dystrophies hépatocytaires, et notamment d'une stéatose à petites vacuoles, en sachant par ailleurs que la présence d'un infiltrat inflammatoire portal ou périlobulaire peut en imposer pour une "hépatite chronique".

Le bilan cuprique permettra d'affirmer le diagnostic dans la quasi totalité des cas, à condition qu'il soit fait par un bon laboratoire, et qu'il comprenne un dosage du cuivre dans le tissu hépatique prélevé par biopsie.

La précocité du diagnostic n'a pas seulement une importance théorique, mais aussi et surtout une incidence pratique : si notre expérienc manque de recul pour juger de son action, la littérature montre que la thérapeutique chélatrice par la D-Pénicillamine est d'autant plus efficace qu'elle est instituée à un stade où la cirrhose hépatique n'est pas encore constituée. Cependant, même à ce stade, les possibilités thérapeutiques ne sont pas nulles et une observation récente (13) fait état d'une guérison clinique, biologique et histologique d'une cirrhose wilsonienne confirmée, chez un enfant de 10 ans, au bout de 27 mois de traitement chélateur.

Mais c'est certainement dans le dépistage des homozygotes de la fratrie d'un malade, que se fondent les meilleurs espoirs thérapeutiques actuels (29).

La rapidité du diagnostic d'hépatopathie wilsonienne est donc capitale autant pour le malade lui-même, que pour l'homozygote de sa fratrie, qui pourra ainsi bénéficier d'un dépistage précoce.

R E S U M E

Après qu'il soit rappelé que la physiopathologie de la maladie de Wilson "privilégie" l'atteinte hépatique par rapport aux autres localisations, et après définition des patients et des méthodes, il est rapporté dix observations de Maladie de Wilson à forme hépatique prédominante chez l'enfant, suivie de tableaux récapitulant les signes cliniques, biologiques et histologiques de cette série.

Les données de la littérature sont ensuite passées en revue, d'où il ressort que cette hépatopathie, volontiers révélatrice de la maladie de Wilson chez l'enfant avant 12 ans, adopte des tableaux cliniques et évolutifs extrêmement variables, et que le diagnostic en est le plus souvent retardé ou méconnu avant l'apparition de signes neurologiques.

L'anneau de Kaiser-Fleischer n'est habituellement pas présent avant l'âge de huit ans, et est inconstant. L'hémolyse aiguë associée à une hépatopathie est quasi spécifique de la maladie de Wilson. La présence de manifestations ostéo-articulaires est rare et l'existence d'une tubulopathie fort inconstante.

Après un bref rappel physiopathologique, les observations sont discutées et montrent une bonne corrélation avec les faits connus.

La conclusion souligne que le diagnostic d'hépatopathie wilsonienne est particulièrement difficile lorsque manquent la notion familiale et la présence d'autres localisations, mais que la conjonction de nuances biologiques et histologiques doit attirer l'attention et faire demander un bilan cuprique complet.

Il est enfin rappelé que la D-Pénicillamine s'avère efficace non seulement comme traitement curatif, mais aussi et surtout comme traitement préventif chez les homozygotes dépistés précocément, ce qui souligne l'importance de l'enquête familiale.

B I B L I O G R A P H I E

1. ANDERSON P. J., POPPER H. : Changes in hepatic structure in Wilson's disease.
Amer. J. Path., 1960, 36, 483.

2. ANDRE M. J. : Des signes biologiques et des caractères cliniques de la cirrhose wilsonienne.
Rev. Belge Sci. Med., 1946, 17, 185.

3. ARIMA M. : Eleven cases of Wilson's disease in children.
Pediat. Univers. (Tokyo) 1960, 5, 14

4. BARNES S., HURST E. W. : Hepatolenticular degeneration.
Brain, 1925, 48, 279

5. BLATTNER R. J. : Hemolytic anemia associated with Wilson's Disease.
J. Pediat., 1967, 71, 284

6. BOCQUET L., JEROME H., TURPIN R. : Les lésions hépatiques de la maladie de Wilson pré-clinique.
Ann. Péd. (Paris), 1967, 21, 357.

7. BOUDIN G., PEPIN B. : Dégénérescence hépatolenticulaire.
Masson & Cie, édit., Paris, 1959.

8. CAROLI J., PARAF A., RICORDEAU P., SALOMON J. C. : Quelques remarques à propos de l'hépatopathie wilsonienne.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1963, 114, 607.

9. CHALMERS T. C., IBER F. L., UZMAN L. : Hepatolenticular degeneration as a form of idiopathic cirrhosis.
New Engl. J. Med., 1957, 256, 235.

10. DANKS D. M., STEVENS B. J. : Diagnosis of Wilson's Disease, in Children with liver disease.
Lancet, 1969, i, 22.

11. DEBRAY J. : Désordres hématologiques au cours de la maladie de Wilson.
Ann. Méd. Int., 1971, 122,737.

12. DEISS A., LEE G. R., CARRWRIGHT G. E. : Hemolytic anemia in Wilson's disease.
Ann. intern. Med., 1967, 73, 413.

13. FALKMER S., SAMUELSON G., SJOLIN S. : Penicillamine induced normalization of clinical signs, and liver morphology and histochemistry in a case of Wilson's disease.
Pediatrics, 1970, 45, 260.

14. FLEURY, COURTOIS : Technique de dosage du cuivre urinaire.
J. A. P. Franç., 1945, 3, 14.

15. GOLDFISCHER S. : The localization of copper in the pericanicular granule of liver lysozome in Wilson's disease.
Amer. J. Path. 1965, 46, 977.

... / ...

16. GOLDFISHER S., STERNLIEB I. : Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease.
Amer. J. Path., 1968, 53, 883.

17. JEROME H., STERNLIEB I. : La détection préclinique de la maladie de Wilson.
Arch. franç. Péd., 1966, 23, 675.

18. JULIEN C., CAROLI J., PEPIN B., BOUDIN G. : Cirrhose splénomégalique chez un homme de 26 ans : dégénérescence hépatolenticulaire à expression splanchnique pure.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1965, 116, 847.

19. LEVI A., SHERLOCK S., SCHEUER P. J., CUMINGS J. N. : Presymptomatic Wilson's disease.
Lancet, 1967, ii, 575.

20. McINTYRE M., CLINK H. M., LEVI A. J., CUMINGS J. M., SHERLOCK S. : Hemolytic anemia in Wilson's disease.
New Engl. J. Med., 1967, 276, 439.

21. MANZLER A. D., SCHREINER W. : Copper induced acute hemolytic anemia. A new complication of hemodialysis.
Ann. int. Med., 1970, 73, 409.

22. PASSWELL J., COHEN B. E., BASSAT I. B. : Hemolysis in Wilson's disease. The role of glucose-6-phosphate deshydrogenase inhibition.
Israel J. Med. Sci., 1970, 6, 549.

23. SCHEINBERG I. H., STERNLIEB I. : Wilson's disease.
Annu. Rev. Med., 1965, 16, 119.

24. SCHEINBERG I. H., STERNLIEB I. : The liver in Wilson's disease.
Gastroenterol., 1959, 37, 550.

25. SHERLOCK S., Hepatic aspects of Wilson's disease.
in : Wilson's disease. Some current concepts.
Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1961, p. 182.

26. SILVERBERG M., GELLIS S. S. : The liver in juvenile Wilson's disease.
Pediatrics, 1962, 30, 402.

27. SLOVIS T. L., DUBOIS R. S. , O'RODGERSON D., SILVERMAN A. : The varied manifestations of Wilson's disease.
Pediatrics, 1971, 78, 578.

28. STERNLIEB I., SCHEINBERG I. H. : Chronic hepatitis as a first manifestation of Wilson's disease.
Ann. int. Med., 1972, 76, 59.

29. STERNLIEB I., SCHEINBERG I. H. : Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients.
New Engl. J. Med., 1968, 278, 352.

30. STERNLIEB I. : Evolution of the hepatic lesion inWilson's disease.
Progress in Liver Diseases, 1972, 4, 511.

... / ...

31. STILLHART H. R., RICHTERICH R., JEANDET J. : Maladie de Wilson à forme hépatique chez l'enfant et son traitement.
Rev. int. Hépat., 1962, 12, 1125.

32. STRICKLAND T. : Hypersplenism in Wilson's disease.
Gut, 1972, 13, 220.

33. TAYLOR W. J., JACKSON F. C., JENSEN W. M. : Wilson's disease portal hypertension and intrahepatic vascular obstruction.
New Engl. J. Med., 1959, 260, 1160.

34. TURPIN P., CAILLE B., LAFOURCADE J., JEROME H., BOUTELIER D. : Dégénérescence hépato-lenticulaire, anémie aiguë et insuffisance hépatique précédant de longue date les symptômes nerveux.
Sem. Hôp. Ann. Péd., 1963, 39, 277.

35. WALSHE J. M. : Wilson's disease. The presenting symptoms.
Arch. Dis. Childh., 1962, 37, 253.

36. WALSHE J. M. : Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's Disease.
Amer. J. Med., 1956, 21, 487.

Vu, le Président de Thèse
D. ALAGILLE

Vu, le Doyen de la Faculté
J. BAUMANN

Vu, et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie
R. MALLET